

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON

**— MEDECINE —
U.E.R. ALEXIS CARREL**

Année 1972 - N° 210

**CONTRIBUTION à l'ETUDE HEMODYNAMIQUE
du CHOC TOXI-INFECTIEUX**
(à propos de 19 observations)

THESE

présentée à l'Université Claude Bernard - Lyon
et soutenue publiquement le 25 octobre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Claude KALFON

(Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées)

né le 17 mars 1944
à Rabat (Maroc)

Digitized by the Internet Archive
in 2026



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université - J. BOIDIN
 - Premier Vice-Président - R. TOURAINE
 - Secrétaire Général - M. IZAUTE
-

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

- Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.
- Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.
- Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.
- Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine :

- Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences agrégé)

Techniques de Réadaptation :

- Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques :

- Directeur : M. CARRAZ M. (Maître de Conférences agrégé)

Sciences odontologiques :

- Directeur : Docteur VINCENT R.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

- Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques :

- Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique :

- Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie :

- Directeur : Professeur GAUTHERON D. (Mle)

Sciences de la Nature :

- Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie :

- Directeur : M. FONTANGE R. (Maître de Conférences agrégé)

Institut universitaire de technologie n° 1 :

- Directeur : Professeur POUYET B.

Institut universitaire de technologie n° 2 :

- Directeur : Professeur GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire :

- Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire :

- Directeur : Professeur SARRAZIN A.

U.E.R. de Mécanique :

- Professeur MATHIEU J. Emile

A LA MEMOIRE DE MON BEAU - PERE,

A MES GRANDS - PARENTS,

A MES PARENTS,

En témoignage de mon affection ; ce travail n'est qu'une
faible marque de ma reconnaissance.

A MA FEMME,

qui m'a aidé et encouragé, en témoignage de mon amour.

A MES ENFANTS, Jean-Michel et Isabelle

A MES FRERES, Alain et Jean-Paul

A MES BEAUX - PARENTS,

A MES BELLES - SOEURS,

A MES BEAUX - FRERES,

Qu'ils veuillent trouver dans ce travail la preuve de
mon affection.

A TOUS MES AMIS,

A TOUS MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DES
ARMEES DE LYON,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

- MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCILLON

Vous avez bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Nous voudrions vous exprimer ici notre profonde et respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. MOTIN

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier le sujet de cette thèse, d'inspirer et de diriger ce travail qui vous est cher ; nous espérons ne pas vous avoir déçu.

Nous vous remercions de la grande bienveillance dont vous avez toujours voulu témoigner à notre égard, de votre précieux enseignements, de l'exemple que vous représentez à nos yeux.

Nous voudrions vous exprimer ici notre profonde et respectueuse gratitude.

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE BANCILLON

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

- MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 2ème CLASSE M. GIROUD
PROFESSEUR AGREGE DU VAL DE GRACE

Nous vous exprimons notre reconnaissance pour l'enseignement prodigué au cours des années d'études, nous avons pu compléter notre formation médicale. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez manifestée pendant notre séjour d'un an au Service d'Urgence et de Soins Intensifs.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profond respect.

- MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOULETREAU

Nous avons bénéficié auprès de vous d'un enseignement clair et compétent.

Vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Pour tout cela, qu'il nous soit permis de vous exprimer nos très sincères remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PETIT :

Pour l'aide efficace dans l'élaboration et la correction de ce travail,
vous nous avez constamment aidé et conseillé.

Nous voudrions vous exprimer ici notre profonde et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR F. BAILLY :

Pour l'aide que vous nous avez apportée au cours des mesures hémodynamiques.

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DE 2ème CLASSE MARTIN - SIBILLE

Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées de LYON

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 1ère CLASSE GIRIER

Médecin - Chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées
Desgenettes de LYON

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX MILITAIRES :

- A MONSIEUR LE MEDECIN DE 1ère CLASSE CALAMAI
Assistant des Hôpitaux des Armées
- A MONSIEUR LE MEDECIN DE 1ère CLASSE BUFFAT
Assistant des Hôpitaux des Armées
- A MONSIEUR LE MEDECIN DE 1ère CLASSE DUTERTRE
Assistant des Hôpitaux des Armées
- A MONSIEUR LE MEDECIN DE 2ème CLASSE CRESPIEN
Assistant des Hôpitaux des Armées
- A MONSIEUR LE MEDECIN DE 2ème CLASSE MORLAT
Assistant des Hôpitaux des Armées

Nous avons eu l'honneur de travailler à vos côtés.
Nous vous renouvelons ici notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX CIVILS :

- Monsieur le Professeur GERMAIN
- Monsieur le Docteur DUBOEUF
- Monsieur le Professeur DEVIC
- Monsieur le Professeur MOTIN
- Monsieur le Docteur BARBIER

A l'heure où tout le monde s'accorde à reconnaître que les septicémies à germes Gram négatif deviennent de plus en plus redoutables par leur fréquence, le choc infectieux, complication majeure, peut être considéré à juste titre comme un problème important de la médecine et de la réanimation de longue durée. La survenue du choc est une éventualité qui complique dans plus de 20 % des cas les infections à germes Gram négatif et, dans 5 à 10 % des cas, les affections à germes Gram positif (109) - (182), grèvant ainsi leur pronostic d'une mortalité importante. A titre comparatif, les auteurs américains rapportent que : "la fréquence du choc bactérien à l'hôpital du Comté de LOS ANGELES approche maintenant celle du choc compliquant l'infarctus du myocarde".

Ce qui également en fait un sujet d'actualité, c'est l'importance de la mortalité qu'il entraîne, atteignant encore aujourd'hui 60 à 90 % (182), malgré et peut-être à cause de la multiplicité accrue des antibiotiques.

Le choc septique, terme très volontiers utilisé par les auteurs anglo-saxons, a considérablement accru son domaine et recouvre actuellement un certain nombre de faits autrefois ignorés ou confondus avec le syndrome malin des maladies infectieuses. Il comprend non seulement le choc bactérien causé par des organismes Gram négatif ou Gram positif, mais le choc en rapport avec n'importe quelle maladie infectieuse ; il regroupe l'état de choc qui peut survenir comme complication d'une pneumonie, du tétanos, de la dyphtérie et rassemble des tableaux cliniques aussi différents a priori que la méningococcémie ou la septicémie post abortum.

Ces manifestations cliniques du choc sont relativement bien connues alors que sa physiopathologie reste encore assez mystérieuse, d'autant plus que les données sur les modifications cardiovasculaires sont souvent divergentes et n'ont pas permis d'établir le mécanisme fondamental de ce type de choc.

Nous nous proposons donc de rappeler les données étiologiques, cliniques, biologiques, physiopathologiques actuelles du choc infectieux ; nous rappellerons les résultats expérimentaux chez l'animal puis les données actuelles de la littérature chez l'homme. Nous présenterons ensuite 19 observations récentes (1971-1972) dont nous avons réalisé l'étude hémodynamique dans le département d'urgence médicale de l'hôpital Edouard Herriot à LYON (Unité de réanimation Professeur Agr. J. MOTIN) et analyserons la thérapeutique sous contrôle permanent des paramètres hémodynamiques.

Nous suivrons plus précisément le plan suivant :

PREMIERE PARTIE -

CHAPITRE I - FREQUENCE DU CHOC SEPTIQUE -

- Facteurs expliquant la fréquence actuelle et la gravité des chocs bactériémiques
- Circonstances habituelles de survenue du choc

CHAPITRE II - CLINIQUE DU CHOC SEPTIQUE -

- Les signes cliniques
- Les signes biologiques

CHAPITRE III - DONNEES EXPERIMENTALES SUR LE CHOC SEPTIQUE -

I - Injection intraveineuse d'endotoxine chez le chien

- Travaux de SPINK (1962)
- Travaux de LILLEHEI (1964)
- Mécanismes mis en jeu
 - 1 - Approche des troubles de l'hémostase - Phénomène de SANARFIII - SHWARTZMANN
 - 2 - Diminution de la consommation d'oxygène
 - 3 - Le déficit de la performance cardiaque
 - 4 - Le comportement du poumon dans le choc endotoxinique

II - Etude comparative chez le chien par injection intraveineuse d'endotoxine et d'organismes Gram négatif

III - Expérimentation chez le singe

- Sur le singe Rhésus Macacus
- Sur le singe supérieur : le babouin

CHAPITRE IV - PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE -

I - Evolution des différentes conceptions physiopathologiques

II - Conceptions physiopathologiques actuelles

- Structure de l'unité microcirculatoire
- Mise en jeu de l'unité microcirculatoire
- Hémodynamique systémique
- Modifications métaboliques
- Troubles de l'hémostase
- Lésions viscérales

CHAPITRE I - TECHNIQUE D'ETUDE HEMODYNAMIQUE -

CHAPITRE II - LES OBSERVATIONS -

CHAPITRE III - ETUDE ANALYTIQUE DE 19 CHOCS SEPTIQUES -

- I - Données étiologiques
- II - Etat clinique initial
- III - Troubles biologiques associés (équilibre acido-basique et coagulation)
- IV - Etat hémodynamique initial
 - 1 - Etat de choc avec débits cardiaques abaissés
 - 2 - Etat de choc avec débits cardiaques normaux ou élevés
 - 3 - Essai d'interprétation physiopathologique globale
 - a) - Mécanisme des chocs septiques
 - b) - Rôle déterminant de la diminution de la performance cardiaque
 - représentation graphique de la compétence ventriculaire
 - étude anatomo pathologique

CHAPITRE IV - THERAPEUTIQUE SOUS CONTROLE HEMODYNAMIQUE -

- I - Substances à effet inotrope positif
 - 1 - Glucosides cardiotoniques
 - 2 - Isopropylnoradrénaline
 - 3 - Association GLUCAGON - ISOPRENALINE
- II - Thérapeutique agissant sur la volémie
- III - Substances vaso actives
 - 1 - L'HYDERGINE
 - 2 - Les alpha lytiques
- IV - Les corticoïdes
- V - Schéma thérapeutique

CHAPITRE V - EVOLUTION ET PRONOSTIC -

CHAPITRE VI - CONCLUSIONS -

HISTORIQUE

L'Association d'infection sévère avec une défaillance circulatoire, chute de la tension artérielle et manifestations de choc sont connues depuis de nombreuses années. La première observation de cet état a été rapportée dans un traité de pathologie par LAENNEC en 1831 (93), tandis que BOISE en 1897 (15) écrivit un article concernant le diagnostic différentiel entre le choc associé à une affection et le choc hémorragique. C'est cependant à TROUSSEAU, LABORDE et HUTINEL, à la fin du XIXème siècle, que l'on doit la conception pathogénique neurovégétative du collapsus vasculaire survenant chez des malades fébriles au cours de ce que ces auteurs nomment " syndrome malin". Puis, en 1917, ERLANGER (46) et FREDERICHSEN suite aux observations de WATERHOUSE évoquent la relation directe entre les chocs observés dans le purpura fulminans et les germes responsables de l'infection causale. Cette donnée est toujours à la base des conceptions actuelles. Vinrent ensuite en 1935 les premiers travaux de REILLY sur l'intoxication thyphique (135) attribuant à une irritation du système neuro-végétatif les lésions anatomiques observées. Dès lors, le syndrome malin des maladies infectieuses sera évoqué pendant une vingtaine d'années devant tout tableau infectieux grave avec défaillance circulatoire.

Tandis que les observations de chocs survenus au cours d'infections sévères se multiplient, COURNAND (Prix Nobel) de 1941 à 1945 développe la technique diagnostique de cathétérisation cardiaque, CHAMBERS et ZWEIFACH mettent en évidence le rôle de la microcirculation et du "SLUDGE" dans la pathogénie du choc, LABORIT (1948) attribue ces troubles de la microcirculation à une hyperadrénalinémie post agressive. Toutes ces études parcellaires contribuent au progrès de la recherche sur le choc en général.

En 1954 une seconde étape est franchie depuis que la purification et la quantification des toxines est facilement réalisable ; c'est alors l'essor de l'expérimentation animale. Dans le même temps SPINK et BRAUDE reconnaissent l'association spécifique d'une bactériémie à germe Gram négatif et du choc tandis que peu à peu la notion de syndrome malin s'estompe et se substitue une entité nouvelle représentée par le choc infectieux, choc bactériémique ou choc septique pour les anglo-saxons.

De son côté, la médecine expérimentale a joué un grand rôle dans la recherche physiopathologique sur le choc. D'une part, les seconds travaux de REILLY révèlent le rôle important de l'endotoxine typhique, d'autre part l'approche du problème est réalisée par l'étude sur l'animal, le chien en particulier (105), des effets provoqués par l'endotoxine des germes Gram négatif (LILLEHEI, WEIL, HINSHAW, UDHOJI). Cette

expérimentation s'est étendue ces dernières années aux primates (25) qui se révèlent être un meilleur modèle (CAVANAGH). Toutefois, il s'avère difficile de transférer les résultats obtenus à l'homme en raison des différences d'espèces, du caractère spécifique de l'endotoxine, du terrain différent rencontré en pathologie humaine (GILBERT 1955). Ainsi la nécessité s'est faite sentir d'une étude en clinique humaine afin de démembrer la physiopathologie du choc infectieux et surtout pour tester les différentes thérapeutiques. Aussi, depuis une dizaine d'années UDHOJI (1963), WEIL (1965), CAVANAGH (1969), MAC LEAN (1970), LILLEHEI, WILSON H. et HAMBURGER aux Etats-Unis et VIC DUPONT, RAPIN, VACHON, POCCIDALO et PERRET en Europe, ont contribué à démenteler le mécanisme du choc septique par des études portant sur l'homme (169-175).

TRINITY

P R E M I E R E P A R T I E

I - FREQUENCE DU CHOC SEPTIQUE -

Il y a seulement une vingtaine d'années que SPINK et BRAUDE associèrent de façon précise la survenue de chocs possédant des caractères cliniques particuliers à une bactériémie ; ceci fut alors confirmé dès 1951 lorsque WAISBERN fit du choc septique une entité nosologique précise (179). Dès lors, dans les dix années qui suivirent, plus de 400 cas furent publiés, montrant en particulier que le "choc dû à une bactérie entérique, Gram négatif, est une complication particulière et courante, d'un type déterminé, avec un envahissement bactérien du courant sanguin" (182).

Actuellement, la fréquence du choc survenant au cours de bactériémie est diversement appréciée, surtout en fonction du recrutement des services :

- EBERT et ABERNATHY	17,5 % (43)
- WEIL et SHUBIN	24, - % (182)
- LEGALL JR.	41,5 %
- MOTIN J.	41,6 % durant l'année 1971

A la lumière de ces résultats statistiques, on peut évaluer le risque de choc bactériémique au cours des septicémies, entre 20 et 40 %, celui-ci survenant soit brutalement, soit évoluant à bas bruit.

La survenue d'un choc infectieux dépend essentiellement des organismes impliqués. En premier lieu, elle est imputable aux germes Gram négatif dont la fréquence et la virulence sont depuis quelques années en nette augmentation, ceci étant une notion bien établie ; les germes Gram positif qui élaborent une exotoxine conduisent également à la défaillance cardio-vasculaire. Les virus, les rickettsies, les spirochètes, les parasites, les champignons sont aussi des causes moins fréquentes de choc associé à l'infection (182).

Plus précisément, au cours du choc infectieux, les germes rencontrés et mis en évidence par hémocultures précoces et répétées sont nombreux et se retrouvent en pratique dans des proportions sensiblement identiques quant à leur répartition. Cependant, la prépondérance des germes Gram négatif est indiscutable et ils provoquent des chocs endotoxiques dont la mortalité varie entre 43 et 83 % (54). Ainsi, si nous nous rapportons aux publications de l'Ecole de l'hôpital Claude Bernard à Paris, aux statistiques américaines et à nos propres résultats, il apparaît que sur l'ensemble, la majorité des manifestations de choc se produisent sur des septicémies à germe Gram négatif.

Les germes en cause se distribuent selon la classification de EWING et EDWARDS en ENTEROBACTERIACEES, où *Escherichia Coli* apparaît comme le bacille le plus fréquemment rencontré. Puis *Shigella*, *Salmonella*, *Arizona*,

Citrobacter, Klebsiella, Hafnia, Serratia, Proteus, Providencia, sont retrouvés avec une égale fréquence. D'autres germes responsables de chocs endotoxiques sont retrouvés à l'hémoculture. Ce sont des Pseudomonas Aeruginosa, des Alcaligènes, des Achromobacters, des Ristella.

Les germes Gram positif responsables de choc bactériémique, sont moins nombreux et seule la part du staphylocoque en pathologie infectieuse n'a cessé de s'accroître, depuis vingt-cinq ans, avant tout en milieu hospitalier. Le streptocoque est également régulièrement mis en évidence.

Les levures sont rarement à l'origine de choc, la plus pathogène étant Candida Albicans et leur découverte est exceptionnelle (114) - (3).

Certains germes présentent quelques particularités :

- Le protéus :

Est le plus souvent mis en cause dans les atteintes ayant pour point de départ les voies génito-urinaires, biliaires et coliques (119).

- Serratia :

Est le type même du germe d'hospitalisme et sa pénétration se fait parfois par la peau mais très souvent elle est la conséquence d'un acte thérapeutique ou d'une exploration instrumentale.

- Moraxella :

Est considérée jusqu'à ces dernières années comme un germe saprophyte banal, sa porte d'entrée est le plus souvent intestinale (68).

Les infections à pyocyaniques constituent l'exemple le plus démonstratif du rôle de l'hospitalisme et de la résistance bactérienne aux antibiotiques. C'est un germe Gram négatif, aérobie strict, élaborant une endotoxine antigénique et toxique, très résistant vis-à-vis des antibiotiques et des substances antiseptiques. La source de contamination est en général un malade dont la flore microbienne a été déséquilibrée par un traitement antibiotique, la dissémination se fait à partir des urines, des expectorations et souvent par l'intermédiaire du personnel (21).

II - FACTEURS EXPLIQUANT LA FREQUENCE ACTUELLE ET LA GRAVITE DES CHOCS BACTERIEMIQUES

En 1956 ALTEMEIER publie 93 cas de décès consécutifs au choc septique (2) survenus en 4 ans en milieu chirurgical ; depuis, la multiplicité d'observations identiques permet d'affirmer la grande fréquence du choc toxi-infectieux.

Divers facteurs permettent d'expliquer le nombre, la gravité et l'importance de ces manifestations. Ce sont :

- 1/ - la forme nouvelle des septicémies à bacilles Gram négatif ;
- 2/ - la résistance habituelle des germes aux antibiotiques courants ;
- 3/ - la multiplicité sans cesse croissante des gestes médicaux à visée diagnostique ;
- 4/ - l'hospitalisme ;
- 5/ - la pathologie associée.

Les septicémies à bacilles Gram négatif réalisent aujourd'hui une véritable entité qui se justifie :

- par leur extrême fréquence : pour SPITTEL le nombre des septicémies à Gram négatif aurait pratiquement triplé entre 1940 et 1960
- par la fréquence et la gravité du choc que leur toxine est susceptible de provoquer. Celui-ci survient dans :

45 %	des septicémies	pour MAITZEGUI	.
38 %	"	" pour HODGIN	
25 %	"	" pour WEIL	
41,5 %	"	" pour GOULON	

Quant à la mortalité due au collapsus les chiffres sont très évocateurs du caractère péjoratif de sa survenue :

78 %	pour MAITZEGUI
74 %	pour HODGIN
82 %	pour WEIL
43,3 %	pour GOULON

Les facteurs favorisant la dissémination septicémique sont divers et multiples ; les uns sont liés au terrain, les autres à la thérapeutique, qu'il s'agisse de la porte d'entrée du germe, de l'origine intra ou extra-hospitalière de celui-ci, du traitement antibiotique.

1°/ - Le terrain -

Les progrès médico chirurgicaux augmentant les chances de vie ont multiplié parallèlement les risques d'infection des malades à l'état général précaire. Ainsi le pronostic des septicémies paraît sévère du fait du terrain sur lequel elles évoluent qui favorise la survenue du choc endotoxinique dont elles s'accompagnent souvent. Le choc bactériénique apparaît avec prédilection chez des malades précédemment porteurs d'une tare pathologique entraînant une diminution des moyens de défense de l'organisme. Ce sont en particulier :

- la cirrhose éthylique
- l'insuffisance cardiaque
- le cancer

- l'état diabétique
- les leucoses, l'agranulocytose
- l'agammaglobulinémie.

Les traitements agressifs peuvent affaiblir l'organisme et nous pensons ici à une corticothérapie prolongée, à une polychimiothérapie antimitotique et aux immunosupresseurs qui favorisent l'infection endogène.

La défaillance cardiovasculaire liée à l'infection apparaît souvent comme une complication chez des malades tarés d'un geste chirurgical portant le plus souvent sur le tractus digestif, ou objet d'une réanimation de longue durée. Il s'agit de sujets traités dans des services de réanimation pour des comas neurologiques, traumatiques, toxiques, qui sont habituellement à la fois trachéotomisés, sondés perfusés. Signalons à titre d'exemple une étude faite sur une série de 15 tétanos graves stade III au Service d'Urgence et de Soins Intensifs de l'Hôpital Desgenettes à LYON durant l'année 1970/ 1971, qui subirent une réanimation de longue durée, trachéotomisés, ventilés, sondés, perfusés et où nous avons relevé six chocs septiques sévères à hémocultures précoces positives.

L'âge est un facteur pronostic défavorable et il n'est pas de statistique portant sur le choc septique qui ne fasse état d'une moyenne d'âge oscillant entre 50 et 60 ans. Cependant une restriction s'impose si nous considérons la survenue de chocs infectieux post-abortum où les sujets sont en général exempts de pathologie associée et dont l'âge varie entre 20 et 30 ans.

Bien que tous ces facteurs favorisent la survenue du choc septique, celui-ci peut survenir tout aussi bien chez un sujet jeune dépourvu de tare pathologique.

2°/ - Importance de la pathologie iatrogène -

Depuis les antibiotiques et les techniques modernes de réanimation et d'exploration, les septicémies, bien que dans l'ensemble moins fréquentes, ont aujourd'hui un aspect différent.

a) - Rôle des antibiotiques

La prolifération des antibiotiques, leur efficacité accrue, a favorisé leur emploi, parfois sans qu'on ait pris toutes les précautions d'usage pour une antibiothérapie bien conduite et efficace. Ainsi la prescription d'une antibiothérapie de couverture, faite systématiquement et souvent abusivement sur de nombreux malades, a rendu beaucoup plus virulents des germes qui ont été ainsi sélectionnés depuis quelques années.

Couramment on fait appel à des antibiotiques bactériostatiques à large spectre, contrariant la multiplication des germes Gram positif les plus vulnérables, rompant l'équilibre de la flore microbienne au niveau de

l'intestin et des voies respiratoires favorisant la prolifération des germes Gram négatif.

Les bacilles Gram négatif devenus résistants peuvent transmettre selon le code génétique cette résistance acquise d'un bacille d'une autre espèce, ceci constitue la "multirésistance épidémique" mise en évidence par les travaux japonais de d'OCHAI et AKIBA en 1959.

Cette notion implique que le traitement antibiotique dit "de couverture" ne donne qu'une fausse sécurité et s'avère plus dangereux qu'efficace laissant une porte ouverte à la bactériémie et au choc infectieux (141).

Ainsi, une statistique faite aux Etats Unis rapportée par LOCHARD et SHACK établit que sur un total de plus de 15.000 interventions l'antibiothérapie de couverture ne prévient pas l'éclosion de l'infection post-opératoire dans un peu plus de 14 % des cas, alors que chez les opérés non soumis à cette prophylaxie la complication infectieuse s'observe seulement dans 4,4 % des cas (8).

Il faut également souligner que la nature du germe influe moins sur le pronostic d'une septicémie que son origine hospitalière ou extra-hospitalière; en effet, il semble exister une corrélation entre le pronostic et l'origine hospitalière ou non du germe, les souches sauvages étant plus sensibles aux antibiotiques.

A titre d'exemple nous donnerons celui d'un groupe de 57 septicémies à staphylocoque observées par R. BASTIN, où 19 relèvent d'une contamination sûrement hospitalière, que ce soit une infection post-opératoire ou après cathétérisme veineux ; sur les 19 souches isolées chez ces malades, 14 sont multirésistantes. Pour ces 19 malades la mortalité atteint 48 % ; comparativement, elle est de 33 % chez les 38 autres malades dont l'infection n'était pas d'origine hospitalière et où le nombre des souches résistantes étaient bien moindre (8).

Quant à M. GOULON, il observait que la mortalité était de 45,7 % dans les septicémies d'origine hospitalière tandis qu'elle n'était que de 22,2 % quand l'infection était extra-hospitalière, le pouvoir pathogène élevé des germes hospitaliers étant lié à un phénomène de mutation extrachromosomique (49).

b) Conditions d'inoculation de ces germes

La plus grande part de responsabilité revient aux actes médicaux qui se multiplient surtout en milieu chirurgical et dans les services de réanimation, aux explorations endoscopiques de pratique de plus en plus courante, les cathétérismes vasculaires multipliant les risques d'infection.

Les différentes portes d'entrées sont constituées par :

- la voie urinaire, où la diffusion septicémique est volontiers consécutive à des manoeuvres instrumentales, à des sondages vésicaux ou urétéraux chez des sujets alités.

Récemment BLAIN et COLL voulant étudier les modifications hémodynamiques précoces engendrées par une bactériémie, prirent 29 patients soumis à des investigations urologiques instrumentales, prévoyant que bon nombre d'entre eux développeraient un état infectieux. Effectivement, ils purent dénombrer 21 bactériémies dont 3 présentèrent des états de choc (12).

- la voie veineuse, en particulier le cathétérisme veineux prolongé semble être une voie de pénétration des germes, relativement importante. Nous rapportons ici les résultats de l'étude faite par F. DENIS et COLL (36) qui révèlent que le cathéter avait été la porte d'entrée des septicémies observées chez 26 % des malades âgés et 12 % des plus jeunes, ces septicémies étant imputables à une erreur d'asepsie lors de la mise en place ou du maintien ; ces auteurs rapportent que la mortalité globale observée sur 317 patients avec une septicémie du cathéter est de 41 %. Cette porte d'entrée semble d'autant plus fréquente que la durée de pose du cathéter est plus longue et que les solutions perfusées plus hypertoniques.
- la voie respiratoire, surtout lors de la ventilation artificielle, d'intubation prolongée de trachéotomie.

Les interventions chirurgicales délabrantes, les foyers septiques cutanés, les manoeuvres abortives provoquées, les injections intra-veineuses pratiquées dans des conditions déplorables d'asepsie chez des toxicomanes sont autant de voies favorables à l'inoculation de germes.

III - CIRCONSTANCES HABITUELLES DE SURVENUE DU CHOC -

Les circonstances de survenue du choc sont celles de l'apparition de bactériémie chez des sujets ayant été stressés et relèvent donc habituellement du domaine de la pathologie post-opératoire, du post abortum, de la réanimation de longue durée et au cours de septicémies graves primitives.

1° - Le choc infectieux post - opératoire -

Pour la majorité des auteurs la fréquence des surinfections dans les services de chirurgie est chiffrée à 5 %. La survenue du choc doit donc être envisagée comme une éventualité redoutable ; elle peut être précoce, dans les 24 premières heures après l'intervention et on peut l'attribuer à la manipulation de foyers septiques. Le choc peut être plus tardif de 48 heures à 8 jours, après une intervention étant le fait d'une lésion évolutive, ou de la réanimation post-opératoire.

Les chocs survenant après une intervention chirurgicale dont l'origine est rapportée de façon certaine à une bactériémie ne représentent pas le type de choc septique le plus pur ; en effet, de nombreux facteurs s'ajoutent à ce tableau tels une hypovolémie par fuite liquidienne ou hémorragique, une défaillance myocardique consécutive à l'anesthésie, le stress opératoire.

Il est également intéressant de noter que la chirurgie abdominale est particulièrement exposée au choc bactériémique, que cela soit la chirurgie biliaire ou intestinale. La péritonite suppurée apparaît comme la cause dominante du choc infectieux ; ALTEMFIER (2), dans la publication de 93 observations de chocs septiques post-chirurgicaux, rapportait que dans 54 % des cas l'origine était une péritonite aiguë diffuse, tandis que les autres chocs se répartissaient en abcès intra-abdominaux : 12 % ; lésion de l'appareil génito-urinaire : 5 % ; abcès tubo ovarien : 3 %.

2°/ - Chocs infectieux post abortum -

Le choc bactériémique dans sa forme majeure est heureusement peu fréquent les chocs mineurs sont par contre plus fréquents mais souvent attribués à la déperdition sanguine. Le choc s'installe en général entre 24 et 72 heures, après les manoeuvres abortives et dans l'intervalle libre, seuls un état sub-fébrile et quelques pertes hémorragiques sont révélatrices de complications possibles. L'origine est une infection du tractus génital, le choc bactériémique s'expliquant par le passage massif de germes pathogènes dans le sang ou par la libération d'endotoxines à partir de foyers infectieux à la suite de manoeuvres abortives répétées, ce qui permet de penser à la possibilité d'accidents de sensibilisation par préparation préalable.

Au point de vue symptomatologie, le choc infectieux post abortum représente la forme la plus pure car il survient chez des patientes souvent non tarées de pathologie associée. D'autre part le classique tableau de la septicémie à *Perfringens* avec hémoglobinurie est assez évocateur ; les myalgies diffuses qui irradient parfois aux masseters et peuvent en faire prendre pour un trismus tétanique, doivent dans ce contexte faire suspecter une bactériémie.

Il faut également rapporter que des chocs ont été observés après révision utérine moins de six heures après (168), les minimes traumatismes créés au cours de la révision génitale favorisant l'essainage des germes et des thrombi infectés, dans la circulation, à partir des vaisseaux placentaires colonisant ensuite le myomètre pour le thromboser (STUDDIFORD et DOUGLAS).

3°/ - Choc infectieux au cours de septicémies graves -

Il apparaît dans des circonstances diverses et multiples. Citons pour mémoire le collapsus de la fièvre typhoïde actuellement rare qui fut le modèle des travaux de REILLY.

Le choc méningococcique qui constitue le purpura fulminans, représente par ses manifestations le choc infectieux type ; en effet, classiquement l'angine et la fièvre précède de quelques heures l'état de choc et les lésions cutanées hémorragiques. Les modifications hémodynamiques biologiques et évolutives sont celles du choc infectieux.

Le choc infectieux apparaît souvent également en rapport avec l'évolution de foyers multiples et organisés, ou d'un foyer unique peu redoutable en apparence. Ainsi, il peut survenir au cours de staphylococcémie où l'existence d'embols septiques multiples explique la gravité particulière. Pour WILSON et HAMBURGER (190), la fréquence du choc est évaluée à 10 % des staphylococcémies, cette fréquence étant en rapport avec la nature même de l'entérotoxine staphylococcique qui posséderait des effets identiques à ceux d'une endotoxine (158).

La survenue du choc au cours d'entérocrites staphylococciques aiguës est également bien connue, mais quel que soit le germe en cause, toute diarrhée infectieuse peut être le point de départ d'un choc infectieux.

4°/ - Choc infectieux conséquence de l'hospitalisme -

Le milieu hospitalier représente à l'heure actuelle le lieu où sont réunies les conditions les plus favorables d'éclosion de septicémies et par là même de survenue de choc septique.

Les malades rencontrés sont ceux atteints d'affections graves, porteurs de tares viscérales majeures qui autrefois mouraient et qu'une réanimation de plus en plus puissante maintient en survie au prix d'une dénutrition, d'une débilitation de leur organisme.

C'est dans ce milieu hospitalier que sont réalisées les réanimations de longue durée nécessitant une ventilation assistée avec souvent trachéotomie, des perfusions avec des cathéters laissés en place plus de 48 heures, des sondes à demeure, ceux ci étant autant de porte d'entrée pour les germes pathogènes. C'est également là que sont pratiqués les traitements antibiotiques à doses massives, la corticothérapie intensive, les traitements immuno-dépresseurs, de même que les explorations instrumentales endoscopiques et les interventions chirurgicales les plus importantes.

Ainsi, ces patients qui sont l'objet d'une thérapeutique agressive sont exposés à la rançon des progrès thérapeutiques et de la technique instrumentale ; aussi, la survenue de frissons, de fièvre, de chute tensionnelle, de cyanose, d'oligoanurie, doit faire évoquer la possibilité du choc infectieux dont l'évolution redoutable conduit à la mort en deux à cinq jours dans près de trois quart des cas.

CONCLUSION -

Aujourd'hui encore rien ne permet d'expliquer de façon formelle la survenue du choc infectieux chez un sujet plutôt que chez un autre. Si le sexe ne sem-

ble pas jouer un rôle sur la survenue du choc, il semble par contre que l'âge soit un facteur défavorable du pronostic, mais ceci ne met pas le sujet jeune à l'abri du choc bactériémique.

La fréquence actuelle du choc infectieux tient à plusieurs raisons :

- la fréquence des septicémies provoquées par des germes Gram négatif a beaucoup augmenté celle des chocs infectieux avec collapsus cardiovasculaire ;
- l'hospitalisme en constante augmentation, associé à une pathologie iatrogène persistante favorise la survenue des chocs septiques ;
- le fait également que l'on regroupe actuellement sous le terme de choc septique des manifestations cardiovasculaires d'étiologie diverses survenant au cours d'évolution de tableaux cliniques différents tels la septicémie du post abortum, la péritonite suppurée, le purpura méningococcique, augmente de façon relative la fréquence du choc bactériémique ;
- le rôle des facteurs pathologiques associés n'est pas négligeable ; dans le choc infectieux cependant, il s'avère que c'est plus sur les chances d'amélioration de la défaillance circulatoire aiguë que sur la survenue du choc que leur influence s'exerce.

Le choc infectieux est donc une éventualité redoutable fréquente, qui occupe actuellement une place importante non seulement en pathologie infectieuse mais également dans le cadre de la réanimation de longue durée. La détection précoce et une interprétation correcte des signes précurseurs du choc doivent, dans un contexte infectieux, permettre un diagnostic rapide pour la mise en oeuvre du traitement, seule condition de son efficacité.

FIN

II - SIGNES CLINIQUES DU CHOC INFECTIEUX -

DEFINITION -

Initialement on définissait par choc infectieux la faillite des fonctions vitales de l'organisme, avec prostration, dépression du pouls et de la tension artérielle survenant lors de l'évolution fatale d'un état septique sévère. Aujourd'hui, le démentellement physiopathologique a permis d'associer dans la définition du choc septique, deux éléments essentiels ; d'une part un déficit hémodynamique systémique, d'autre part un ensemble de signes de souffrance tissulaire réalisant un tableau d'insuffisance circulatoire aiguë en rapport avec un processus infectieux qui en constitue le point de départ.

Ainsi le choc bactériémique, en dehors de son caractère infectieux, se présente comme un problème hémodynamique entraînant des troubles du métabolisme cellulaire dus à une déficience de la vascularisation des parenchymes. Une évolution se produit au fur et à mesure que l'état de choc se prolonge ; il apparaît alors que le problème hémodynamique majeur se situe au niveau de la microcirculation laissant au second plan la circulation systémique.

Cliniquement le choc septique réalise une entité bien déterminée qui, par une analyse du contexte dans lequel il survient et en l'absence d'autres causes évidentes, est facilement reconnaissable.

TABLEAU CLINIQUE -

Les signes cliniques du choc septique associent divers éléments qui ne sont pas toujours présents ; cependant, il s'agit de la survenue d'une défaillance cardiovasculaire dans un contexte infectieux à la suite de variations de température.

1°/ - Les modifications de la courbe de température -

a) - L'hyperthermie

C'est une des manifestations majeures de la scène clinique. Classiquement constante, l'hyperthermie survient souvent de façon brutale chez un sujet jusque là apyrétique. Elle est accompagnée de frissons parfois uniques ne durant que quelques minutes, mais qui, le plus souvent, se renouvellent par salves. Ce syndrome fébrile précède immédiatement ou de quelques jours les phénomènes circulatoires. Cette fièvre peut avoir totalement disparu lorsque le choc est constaté. Elle peut également se manifester par une élévation de la courbe thermique

chez un sujet avec un état fébrile préexistant. Ainsi, la notion de fièvre élevée précédant des variations tensionnelles doit faire suspecter d'emblée la possibilité d'un choc infectieux. Il n'y a cependant pas de rapport précis entre le clocher thermique et la survenue du choc. L'importance de l'élévation thermique ne semble pas avoir de valeur pronostique, par contre, sa persistance malgré le traitement est un signe péjoratif témoin de la gravité du choc (175).

b) - La normothermie, l'hypothermie

Ces deux possibilités sont rares mais non exceptionnelles ; elles peuvent être rencontrées en particulier au cours des chocs survenant sur des bactériémies à germes Gram négatif. La surveillance de la courbe thermique ne laissera donc pas évoquer la possibilité d'un choc infectieux.

2°/ - Les signes d'insuffisance circulatoire aigüe -

a) - Les manifestations cutanées objectives périphériques

Elles sont souvent spectaculaires et permettent de déceler cliniquement la survenue du choc. Leur recherche doit faire partie de la surveillance répétée de tout malade hyperfébrile. Ces manifestations peuvent réaliser deux tableaux :

- le plus souvent, "le choc froid", qui se caractérise par la survenue de marbrures à la surface des membres, d'une cyanose des extrémités avec un refroidissement au niveau des pieds, des genoux, des mains, des ongles, du nez et des oreilles, témoin d'une vasoconstriction généralisée. Tous les degrés d'intensité peuvent se rencontrer, allant de la lenteur de recoloration après pression cutanée ou unguéale, aux larges placards violacés et nécrosés des extrémités. L'intensité de ces manifestations est variable d'un moment à l'autre ;
- plus rarement, "le choc chaud", caractérisé par une augmentation de la chaleur cutanée, d'une vasodilatation superficielle, s'accompagnant de marbrures et parfois d'une discrète cyanose.

b) - La pression artérielle systémique

Prise au brassard, de façon stéthacoustique, la chute de pression artérielle est constante, plus ou moins marquée ; généralement la pression systolique est inférieure à 70 mm de mercure parfois imprenable. On constate un pincement de la différentielle de façon courante. Cette diminution de pression artérielle peut être précoce ou tardive, et seule la persistance de chiffres bas est de mauvais pronostic.

c) - Les pouls

Ils sont toujours modifiés, souvent accélérés plus que ne le voudrait la température, mal frappés, filants, d'amplitude faible, variable d'un instant à l'autre. Ils peuvent ne plus être perceptibles même au niveau des artères fémorales.

d) - La réduction de la diurèse horaire

C'est un signe d'importance capitale. Elle est évaluée après vidange de la vessie et mise en place d'une sonde vésicale. Inférieure à 30 ml/ heure, elle confirme le défaut d'irrigation viscérale. Ce symptôme est d'apparition précoce. L'importance de l'oligoanurie initiale ne préjuge pas de l'avenir, tandis qu'une reprise rapide de la diurèse est de bon pronostic.

3°/ - Symptômes associés évocateurs -

a) - Les troubles de conscience

La conscience est souvent normale, parfois on constate un certain état d'obnubilation. Par contre, l'angoisse et l'agitation sont fréquemment retrouvées au cours des chocs d'origine infectieuse.

b) - La polypnée

Elle apparaît bien souvent sans cause évidente, elle est alors la manifestation de la correction ventilatoire d'une acidose métabolique. Elle peut être également en rapport avec une lésion pulmonaire du type bronchopneumopathie.

c) - Les manifestations hémorragiques

S'ajoutant à ce tableau les manifestations hémorragiques lui donnent une gravité particulière. Elles peuvent apparaître au début du choc. Ce sont en général des manifestations cutanées du type hématome, purpura, ecchymoses, pétéchies survenant spontanément. Ce sont également de volumineux hématomes siégeant aux points de ponction qui extériorisent la tendance hémorragique. La survenue d'hémorragies digestives qui se manifestent par une hématomèse où un mélaena n'est pas rare ; elles surviennent après un délai de 3 à 10 jours d'évolution.

d) - Les myalgies

Elles sont fréquemment retrouvées et sont spécifiques des septicémies à Gram négatif. Leur irradiation aux masseters peut pousser à un diagnostic abusif du tétanos.

e) - La diarrhée

Elle est également l'apange des bactériémies à germes Gram négatif, cependant on la retrouve peu fréquemment.

f) - L'ictère initial

Tous les germes peuvent réaliser un tableau de choc associé à un ictère. Cet ictère surtout lorsqu'il est intense, relève d'une hémolyse ; une stase intra hépatique peut également être à l'origine de l'ictère.

II - LES SIGNES BIOLOGIQUES -

Ils sont à la fois le reflet de l'atteinte infectieuse et des troubles métaboliques dus à la défaillance cardiovasculaire.

1°/ - L'hémoculture -

C'est l'examen qui permet d'identifier le germe en cause mais bien souvent secondairement au choc. Elle devra être pratiquée chez tout malade dont la fièvre ne reconnaît pas une cause évidente. En effet, tout doit être mis en oeuvre pour isoler le germe. C'est là une condition pour affirmer le diagnostic, pour orienter la thérapeutique et dans une certaine mesure apprécier le pronostic. L'hémoculture est donc l'examen fondamental ; sa technique est relativement simple mais doit être rigoureusement appliquée, ses indications sont précises.

- Quand doit-on la pratiquer ?

L'hémoculture doit être pratiquée largement dès que l'on soupçonne un état septicémique en se fondant en particulier sur la courbe thermique. Elle est faite sans attendre, au lit du malade, avant toute prescription d'antibiotiques, lors des frissons ou de l'ascension thermique correspondant aux migrations microbiennes liées à la fragmentation du thrombus septique. Les hémocultures seront renouvelées plusieurs fois par jour, pendant plusieurs jours ensemencées en milieux aérobie et anaérobie.

- Il se trouve souvent qu'un traitement antibiotique ait été administré à l'aveugle, sans contrôle bactériologique. Cet état n'est absolument pas une contrindication à faire pratiquer des hémocultures répétées ; en effet, il est fréquent que la dissémination sanguine reprenne dès l'arrêt d'un tel traitement, les hémocultures permettent d'isoler le germe en cause et d'ajuster alors la

thérapeutique en cours. L'hémoculture doit également être pratiquée même chez un sujet apyrétique si on possède la notion d'un foyer septique initial ; les prélèvements seront répétés afin de distinguer un état septicémique de la simple présence d'un "germe de sortie".

- Technique :

L'hémoculture se fait en respectant certaines règles bien classiques : nettoyage de la peau à l'alcool iodé, la seringue et l'aiguille seront montées avant la stérilisation, les récipients seront flambés. Le sang est ensemencé sur milieux aérobie et anaérobie. La méthode habituelle consiste à ensemencer 10 à 20 ml de sang dans un ballon contenant 50 à 100 ml de bouillon citraté et 1 à 2 ml au plus dans un tube contenant de la gélose demi-molle de REILLY préalablement fondue et ramenée à 45°. L'ensemencement sur milieu de SABOURAUD doit être systématique pour ne pas méconnaître une infection à candida. En même temps que les hémocultures on pratiquera des prélèvements bactériologiques directement au niveau du foyer initial ou des localisations secondaires : pus, ensemencement d'urines, culture de catheter veineux, débris placentaires, aspiration bronchique, matériel étranger. La découverte de germes permet d'instaurer un traitement médical en établissant un antibiogramme. De façon systématique, en même temps que la recherche de germes, on devra demander la recherche de levures et la résistance aux antibiotiques.

2°/ - Les troubles métaboliques acidobasiques -

Le ph sanguin est variable en particulier au début de la phase de choc. En effet, une alcalose respiratoire peut être observée, due à l'hyperventilation. Quelques heures après le début du choc apparaît la véritable menace que constitue l'acidose métabolique. Compensée au début elle s'intensifie et son importance revêt alors une valeur pronostique. Les bicarbonates s'abaissent jusqu'à des valeurs inférieures à 15 mEq/litre. L'acidose bactérienne témoigne du caractère particulier du métabolisme cellulaire. Elle est liée à la production accrue d'acide lactique du fait du passage en anaérobiose du métabolisme cellulaire. L'élévation importante des lactates est un signe péjoratif.

3°/ - L'insuffisance rénale -

La circulation rénale est de toute évidence largement affectée par les modifications hémodynamiques générales. Cette insuffisance rénale est la conséquence de la défaillance circulatoire rénale, de l'ischémie qui en résulte avec diminution des fonctions de filtration glomérulaire, de réabsorption tubulaire auxquelles viennent s'ajouter le rôle de la coagulation intra-vasculaire disséminée. L'insuffisance rénale revêt le plus souvent une forme fonctionnelle et surtout une forme intermédiaire entre la tubulonéphrite aiguë et l'insuffisance rénale fonctionnelle.

- L'insuffisance rénale fonctionnelle :

Cette insuffisance rénale est purement hémodynamique, l'arrêt de la fonction rénale étant uniquement lié à la chute de pression artérielle, de la volémie, rattachée également à l'hyperaldostéronisme du à l'hypovolémie.

On observe donc une oligurie, une osmolarité urinaire élevée, une concentration uréique importante, une natriurèse basse.

Une correction de la volémie efficace entraîne une reprise de diurèse immédiate avec une bonne filtration glomérulaire et un pouvoir de concentration urinaire normal.

- La tubulonéphrite intersticielle aiguë :

Cette insuffisance rénale aiguë est en rapport avec des lésions tubulo-intersticielles, s'accompagnant parfois d'une nécrose corticale. Elle s'accompagne dans la majorité des cas d'une suspension de la diurèse, se limite parfois à une oligurie où la concentration uréique urinaire est effondrée, la natriurèse élevée. On observe également des tubulopathies dites "à diurèse conservée". L'azotémie atteint des taux supérieurs à 1 g % pour une diurèse qui n'est pas considérablement abaissée. La réversibilité des fonctions rénales se fait très progressivement car la filtration glomérulaire et le pouvoir de concentration sont longtemps déprimés.

Entre ces deux types extrêmes d'atteinte de la fonction rénale, une troisième forme se manifeste fréquemment associant des éléments de chacun des tableaux précédents.

- La forme intermédiaire :

Dans un premier temps correspondant à la chute de la pression artérielle on constate une phase d'anurie ; puis la diurèse horaire s'élève, mais dans les urines émises la concentration uréique est faible, la natriurèse est basse dans les premières heures. Progressivement, la cléarence de l'urée s'élève de même que la densité urinaire.

Ainsi, dans ce tableau évolutif la part organique ou fonctionnelle ne peut être précisée. Il est probable qu'il s'agisse de tubulopathies partielles dont l'importance ne peut être évaluée, et dont l'évolution est sans doute écourtée par une levée précoce du choc.

La diurèse devra donc être soigneusement surveillée en même temps que la relation entre le ionogramme sanguin et urinaire. En effet, seule la surveillance du débit urinaire, de la composition des urines, du taux d'urée sanguin, permet de juger de la

forme d'insuffisance rénale consécutive au choc et apporte au diagnostic, à la thérapeutique et au pronostic des éléments importants.

4°/ - Les désordres électrolytiques -

Ils sont le reflet du tableau clinique. Ce sont des troubles relevant d'une deshydratation extracellulaire avec un certain degré d'hémoconcentration ; l'hématocrite et les protéines totales sont élevées. Une hypokaliémie est parfois constatée, majorée par la diarrhée que présentent ces malades.

5°/ - Les troubles de la glycorégulation -

Une hyperglycémie transitoire peut être notée probablement due à un défaut d'utilisation du glucose et à l'hyperadrénalinémie.

6°/ - Les enzymes cellulaires -

Dans la plupart des cas, on assiste à une augmentation des transaminases sériques, SGOT, SGPT, au bout de 48 heures après le début du choc.

7°/ - Modification des facteurs de coagulation -

L'hémostase est souvent perturbée de façon majeure alors qu'il n'existe pas de syndrome clinique. Il s'agit toujours d'une hypocoagulabilité globale qui se traduit par une augmentation du temps de coagulation, du temps de recalcification du plasma. Le temps de OUICK est généralement allongé tandis que parallèlement les éléments du complexe prathrombinique sont abaissés.

Le taux des plaquettes est initialement subnormal et s'abaisse secondairement ; la thrombopénie persiste une dizaine de jours. Le fibrinogène est diminué.

Plus tardivement, on assiste à une élévation des produits de dégradation de la fibrine ; leur taux est en relation avec la gravité du choc et le serait également avec le nombre de microthromboses rencontrées à la nécropsie.

Ces altérations de l'hémostase dans le choc infectieux sont les témoins de coagulation intra-vasculaire disséminée favorisée par le ralentissement de la microcirculation et l'acidose locale. Secondairement surviennent des phénomènes de fibrinolyse.

8°/ - Les modifications de la "numération - formule" -

La lignée rouge peut être modifiée, l'anémie étant le fait d'une hémorragie concomitante. La lignée blanche présente le plus souvent une hyperleucocytose avec polynucléose à 80 %, elle est fugace, liée au choc ; une leuconeutropénie n'est pas exceptionnelle et ne doit pas faire rejeter l'origine infectieuse du choc.

~~XXXXXXXXXX~~

III - DONNEES EXPERIMENTALES SUR LE CHOC SEPTIQUE

Depuis longtemps en pathologie humaine, ce sont les septicémies à germes Gram négatif qui ont été reconnues comme les plus grandes pourvoyeuses de chocs infectieux majeurs. Pour tenter de comprendre cette entité nouvelle qu'était le choc infectieux, il était logique que parallèlement aux études cliniques soit réalisée une expérimentation animale. L'expérimentation a donc tenté de recréer des situations comparables à celles rencontrées en clinique. Le choc endotoxinique réalise le modèle permettant d'analyser de façon valable certains aspects du choc clinique. Ainsi, en 1955, BORDEN et HALL ont utilisé, non pas des bactéries entières, mais l'endotoxine qui représentait au premier abord l'agent responsable des manifestations cliniques (16). Cette endotoxine que l'on arrive à préparer à partir de membranes de bactéries Gram négatif est facilement purifiable. Elle permet de réaliser un choc expérimental qui se prête bien à une analyse biologique ; ce choc peut être renouvelé grâce à une standardisation facile de l'expérience (125). Ainsi, l'introduction dans l'organisme du complexe endotoxinique, comprenant une fraction phospholipidique conjuguée à un polysaccharide et liée à une protéine porteuse, réalise chez l'animal ce que l'on considère comme la forme la plus pure du choc vasculaire (125).

Le choc endotoxinique a d'abord été réalisé expérimentalement chez le chien par injection de toxine ébertienne.

I - INJECTION INTRAVEINEUSE D'ENDOTOXINE CHEZ LE CHIEN -

Nous nous attacherons à rapporter essentiellement les modifications hémodynamiques du choc endotoxinique expérimental.

1°/ - En 1962, ce sont les travaux de SPINK

Il injectait 5 mg/Kg de toxine d'E. COLI au chien anesthésié, dose unique léthale qui détermine un certain nombre de manifestations (181).

Dès la fin de l'injection intraveineuse d'endotoxine on observe un effondrement important du débit cardiaque, une baisse de la pression artérielle rapide mais brève, suivie en 3 à 5 minutes d'un retour à des valeurs normales, enfin une chute lente et progressive des chiffres tensionnels conduisant à la mort en 10 à 20 heures. On constate également une augmentation modérée des résistances périphériques totales en même temps qu'une diminution du retour veineux au coeur droit, qu'une augmentation de la pression portale. On assiste à une baisse du volume sanguin circulant efficace alors qu'il n'y a pas de variation de la masse sanguine totale.

2°/ - En 1964, LILLEHEI, sur le modèle expérimental que constitue le choc endotoxinique chez le chien, détermine de façon plus précise les modifications hémodynamiques générales.

Il distingue trois phases dans l'évolution du choc chez le chien (102) :

- une première phase hémodynamique de brève durée, caractérisée par la chute du débit cardiaque, de la pression artérielle avec une stase dans le territoire porte est considérée comme la conséquence d'une constriction des veines sus hépatiques par décharge histaminique. A ce stade là les résistances systémiques ne sont pas encore élevées, ce qui explique la baisse de la tension artérielle.

En quelques minutes, on assiste à un retour des paramètres à leurs valeurs normales.

- la deuxième phase hémodynamique du choc survient environ deux heures après l'injection d'endotoxine. Elle se manifeste par un effondrement du débit cardiaque, une chute de la pression artérielle en dépit de l'augmentation des résistances systémiques. Il existe une diminution du volume circulant avec séquestration de sang dans le lit vasculaire systémique dont les sphincters pré et post capillaires sont spasmodés sous l'effet des catécholamines.
- vers la quatrième heure apparaît la phase ultime du choc irréversible. Le sang s'accumule dans les capillaires, la pression hydrostatique augmente et se produit une exhémie plasmatique.

C'est à ce stade que se produit dans les viscères, dont la circulation est ralentie de façon considérable, les phénomènes de coagulation intravasculaire aboutissant souvent à la nécrose des territoires correspondants (5).

Cliniquement, après une courte phase d'hyperthermie de tachypnée, de troubles digestifs et de coma, l'animal meurt en moins de 24 heures.

L'autopsie révèle des oedèmes hémorragiques dans les mésentères, une séquestration sanguine dans le secteur hépato splachnique (CARBON C.) le foie, la rate, les intestins apparaissent gorgés de sang.

Il est intéressant de noter que les mêmes manifestations sont observées chez le chat mais que le lieu de prédilection de la stase sanguine se trouve au niveau des poumons.

3°/ - Mécanisme mis en jeu

Cette chute du débit cardiaque chez le chien après injection d'endotoxine n'est pas due, du moins dans sa phase initiale, comme l'ont montré WEIL et ses collaborateurs (181), de même que KUIDA (84) et GOODYER (53) en maintenant un remplissage suffisant de la pompe cardiaque, à une altération de la compétence myocardique. Ainsi donc les modifications hémodynamiques chez le chien ne relèvent pas d'une défaillance du myocarde mais du phénomène de séquestration sanguine dans le secteur veino capillaire entraînant secondairement la baisse du débit cardiaque. Les études in vivo chez de nombreux animaux montrent que les modifications de la micro circulation jouent un rôle important. Elles sont la résultante de phénomènes vasomoteurs complexes induits par l'endotoxine.

Les mécanismes mis en jeu relèvent probablement de l'action directe de l'endotoxine, de l'action de substances vasoactives, de mécanismes immunologiques.

a) - Action directe de l'endotoxine

Une action directe propre à l'endotoxine s'exerce sur la paroi vasculaire, créant le premier temps des altérations de la microcirculation. L'endotoxine agit sur l'agrégabilité plaquettaire qu'elle favorise, sur la libération de sérotonine qu'elle augmente, sur la membrane lysosomale qui devient perméable aux enzymes hydrosolubles provoquant la lyse cellulaire. Tous ces mécanismes entraînent des atteintes électivement au niveau de la microcirculation.

b) - Action des substances vaso actives

Selon VICK, les phénomènes vasculaires résultent de la mise en jeu de substances vaso actives successivement en trois phases. La première correspond à une libération d'histamine et de sérotonine. Elle est le résultat de l'action directe de l'endotoxine sur certains enzymes ; il se créerait des complexes antigéniques entre l'endotoxine et des anticorps spécifiques et ce sont ces complexes qui agiraient sur les mastocytes (53 - 153). La seconde phase apparaissant trente minutes après, l'injection d'endotoxine correspond à la libération des catécholamines.

Une troisième phase est observée de type parasympathique qui se trouve masquée par l'élévation importante des catécholamines.

c) - Mécanismes immunologiques

Ces mécanismes semblent se manifester principalement au moment de la première phase du choc endotoxinique expérimental. En effet, la chute du complément observée rapidement après l'injection d'endotoxine est un argument en faveur de l'intervention d'un complexe antigène - anticorps, les anticorps étant élaborés au niveau de la barrière intestinale.

Ce modèle expérimental que réalise le choc endotoxinique chez le chien a permis également d'étudier en plus des modifications hémodynamiques d'autres manifestations métaboliques au cours du choc endotoxinique.

Ainsi, on a étudié le phénomène de SANARELLI - SWARTZMANN, et les facteurs de l'hémostase, la consommation tissulaire d'oxygène, la défaillance myocardique, les échanges gazeux pulmonaires.

1 - Approche des troubles de l'hémostase - Phénomène de
SANARELLI - SHWARTZMANN -

Les travaux expérimentaux sur le phénomène de SHWARTZMANN furent d'abord réalisés chez le lapin et répétés ensuite chez le

- Phénomène de SANARELLI (1924)

Chez un lapin qui a reçu précédemment une injection intraveineuse de culture de vibrions cholériques parfaitement tolérée, on pratique 24 heures plus tard une nouvelle injection d'un filtrat inoffensif d'un germe banal. Cette seconde injection déclenche la production de lésions hémorragiques au niveau de l'intestin, du cortex rénal, des thromboses capillaires disséminées et l'animal meurt en état de collapsus.

- Phénomène de SHWARTZMANN (1928)

On pratique chez le lapin une première injection sous cutanée de toxine méningococcique ; 24 heures plus tard, on injecte dans les veines de l'animal une dose unique non léthale du même filtrat et il se produit au niveau de la première injection une nécrose hémorragique. Dans les viscères on observe la même réaction hémorragique et on assiste particulièrement au niveau des glomérules rénaux à une précipitation du matériel fibrinolytique.

Comme le montre l'expérience, le phénomène de SHWARTZMANN nécessite une dose préparatoire séparée par un intervalle de temps de la dose déclenchante, ainsi l'organisme se sensibilise à une bactérie par une atteinte préalable et dans certaines conditions il réagit plus intensément lorsque l'endotoxine est libérée dans le torrent circulatoire.

Le modèle expérimental réalisé par le phénomène de SANARELLI et SHWARTZMANN apporte des éléments de grande importance quant aux manifestations hémorragiques et à l'insuffisance rénale du choc endotoxinique.

Au cours de l'expérimentation on assiste en particulier à une précipitation du matériel fibrinolytique provenant du fibrinogène circulant qui serait le point de départ d'une coagulopathie de consommation. Il semblerait que la première injection transforme le fibrinogène en profibrine normalement éliminée en 24 à 48 heures par le système réticulo endothélial. La réinjection d'une seconde dose d'endotoxine, dite déclenchante, produit la transformation du fibrinogène en fibrine, mais le système réticulo endothélial encore bloqué par la première phase ne joue plus son rôle épurateur. Il se produit une accumulation de fibrine dans les vaisseaux et le processus de la coagulation intra-vasculaire est amorcé. La constatation anatomique de microthromboses chez les animaux morts à la suite du phénomène de SHWARTZMANN constitue la preuve irréfutable de phénomènes de coagulation intra vasculaire disséminée (16). Au cours du choc endotoxinique expérimental chez le chien on observe également un abaissement des facteurs de l'hémostase (185) associé à des lésions microhémorragiques prédominantes au niveau du tube digestif (62).

Quant à l'insuffisance rénale provoquée par la seconde injection d'endotoxine, elle semble due à une nécrose corticale rénale bilatérale.

Cette atteinte de la fonction rénale se développe en deux temps :

- une stase au niveau des glomérules, due à un spasme vasculaire sous l'influence de l'adrénaline et de la sérotonine, précède les manifestations thrombotiques ;
- l'atteinte vasculaire consécutive à la coagulopathie de consommation qui détermine alors les lésions corticales.

D'autres expérimentations plus récentes et plus complexes ont pris comme modèle le choc endotoxinique chez le chien.

2 - Diminution de la consommation d'oxygène

Nous rapportons ici les résultats des travaux effectués au Canada en 1969 par MAC LEAN LD, MAC LEAN APH et DUFF JH qui ont cherché à établir la présence d'un défaut d'utilisation périphérique d'oxygène chez des patients en état de choc bactériémique sévère comparativement à des chocs endotoxiniques chez le chien.

Dans de nombreux rapports concernant le choc bactériémique chez l'homme, des groupes de patients furent décrits comme ayant un débit cardiaque normal ou élevé, mais en dépit de ceci, ils avaient une lactacidémie élevée suggérant une hypoxie tissulaire. Chez de tels patients la consommation d'oxygène était diminuée malgré un flot sanguin élevé et la différence artério-veineuse en oxygène était diminuée. Un paradoxe existait donc apparemment, c'est-à-dire l'association du choc avec acidose lactique et un index cardiaque normal ou élevé. Au moins deux explications étaient possibles pour une hyperlactacidémie associée à un IC élevé. Elle pouvait être le reflet d'une hyperventilation (115) caractère fréquent du choc septique : d'un autre côté, elle pouvait être produite par des tissus hypoxiques, résulter d'un shunt artério veineux, ou d'un dommage cellulaire.

Cette étude a porté sur 22 patients et 18 chiens chez qui les auteurs ont mesuré le débit cardiaque, la consommation d'oxygène, la différence artério veineuse, l'hématocrite, la lactacidémie, le pH, la pO₂ et la CO₂.

a) - la différence artério veineuse en oxygène

Chez le chien la différence artério veineuse est nettement augmentée par rapport aux valeurs de contrôle ; elle est due principalement à une baisse régulière du contenu en oxygène du sang veineux mélangé, alors que le contenu en oxygène du sang artériel est augmenté par hémococoncentration. Au stade préterminal les valeurs en oxygène du sang veineux chez les chiens sont considérablement abaissées atteignant moins de 5 ml/ 100 cc.

Chez les patients la différence artério veineuse est normale ou basse. Un rapport est établi entre la différence artério

veineuse et l'index cardiaque et la corrélation obtenue indique que plus la différence artério veineuse est basse plus l'index cardiaque est élevé. Il s'agit d'une fonction linéaire décroissante d'équation $Y = - 1514 x + 9.838$.

Le contenu en oxygène du sang veineux n'a pas diminué en présence du besoin d'oxygène comme l'auraient voulu les signes cliniques d'hypoxie et l'augmentation de l'acide lactique.

b) - Le débit cardiaque et les résistances périphériques

Chez le chien on assiste à une chute rapide et continue du débit cardiaque ; l'élévation du flux sanguin ne fut jamais observée lors du choc endotoxinique et de plus le schéma du choc caractéristique du chien ne fut pas observé chez les patients.

Chez les patients en choc bactériémique sévère avec une mortalité élevée l'index cardiaque a été trouvé normal, voire même élevé . Les résistances périphériques étaient basses chez presque tous les sujets. Quand la résistance périphérique était rapportée à la différence artério veineuse, il existait un rapport significatif dans le fait que la résistance périphérique la plus faible correspondait à la plus petite différence artério veineuse.

c) - La consommation d'oxygène et la lactacidémie

Deux heures trente après l'injection d'endotoxine, l'absorption d'oxygène était considérablement diminuée par rapport aux animaux de contrôle. On compare alors toutes les valeurs de lactacidémie aux valeurs de consommation d'oxygène au cours du choc endotoxinique ; on découvre qu'il existe un rapport statistique dans lequel les valeurs élevées d'acide lactique correspondent aux faibles valeurs de consommation d'oxygène.

Chez les patients une augmentation considérable de la lactacidémie est observée. Un rapport identique au précédent lorsqu'on rapporte le taux d'acide lactique à l'absorption d'oxygène est retrouvé de façon évidente. Par contre, il n'y a pas de rapport significatif entre la $p\text{ CO}_2$ et les valeurs de lactacidémie chez les patients et les chiens.

De ces travaux, il résulte donc que dans le choc bactériémique sévère chez l'homme, dans le choc endotoxinique chez le chien, il existe une diminution de la consommation d'oxygène en rapport avec une lactacidémie élevée.

- L'hyperventilation, mesurée par une $p\text{ CO}_2$ diminuée, ne correspond pas à une augmentation d'acide lactique ;
- Chez le chien, la diminution du flux sanguin est responsable de la diminution de consommation d'oxygène observée et de la lactacidémie élevée ;

- Chez l'homme fréquemment, le choc bactériémique ne s'accompagne pas d'un déficit volémique ; aussi des débits sanguins normaux ou élevés sont souvent associés à une lactacidémie haute, à une faible consommation d'oxygène et à une différence artério-veineuse réduite. La défaillance d'utilisation d'oxygène dans ce type de choc bactériémique à index cardiaque élevé, semble être dû à un profond dommage cellulaire, ou à la présence de shunts artério-veineux qui obligent le sang à contourner les lits capillaires.

3 - Le déficit de la performance cardiaque

Des travaux portant sur la fonction myocardique au cours des états septicémiques furent réalisés au début de l'année 1972 par une équipe de chercheurs de l'Université de KANSAS (20). Ce sont ces travaux dont nous essaierons de rapporter le plus fidèlement possible les résultats.

Récemment on a suggéré que la fonction myocardique modifiée était un facteur important dans l'état circulatoire précaire des septicémies. Pour élucider le problème myocardique, des expériences furent destinées à "stresser" le coeur d'animaux en état septique, par des variations de précharge liquidienne, de post charge liquidienne, par un blocage puis par une stimulation bêta-adrénérergique.

Cette étude fut pratiquée chez le chien après injection d'endotoxine, les animaux étant sous anesthésie générale légère afin de ne pas déprimer profondément la fonction cardiaque. Quatre tests furent réalisés.

a) - Réponse hémodynamique à une charge volémique

Le remplissage fut utilisé pour révéler l'atteinte latente du myocarde. Malheureusement, la réponse à la surcharge n'est pas arrivée à différencier la réponse des chiens septiques et des chiens servant de contrôle.

En effet, pour les chiens septiques l'index cardiaque est passé de $4,5 \pm 0,2$ l/mn/m² à $8,9 \pm 0,4$ l/mn/m² avec une tension artérielle qui reste basse et un rythme cardiaque élevé.

Pour les valeurs de contrôle l'index cardiaque passe de $3,2 \pm 0,01$ l/mn/m² à $7,8 \pm 0,4$ l/mn/m², sans variation tensionnelle ni de rythme cardiaque.

b) - Effets de la stimulation bêta adrénérergique

Pour obtenir une différenciation on pratique une stimulation intense bêta adrénérergique du myocarde en utilisant de l'ISO-PROTERENOL associé à un remplissage vasculaire.

La pression artérielle moyenne est nettement plus basse dans les états septiques, le rythme cardiaque augmente à des taux comparables dans les deux groupes mais les maxima sont atteints plus rapidement dans les "contrôles". Plus frappante est la découverte que l'index cardiaque du chien septique n'atteint pas les valeurs des index de contrôle. Il passe de $5,0 \pm 0,3$ à $9,7 \text{ l/mn/m}^2$ pour le groupe des chiens septiques et de $3,8 \pm 0,3$ à $12,4 \pm 0,7 \text{ l/mn/m}^2$ pour les "contrôles".

Si on établit la courbe exprimant l'index cardiaque en fonction de la pression atriale droite, on s'aperçoit que l'index cardiaque moyen du chien septique subissant la stimulation bêta n'est pas extrêmement différent de celui observé chez le chien septique qui subit seulement le remplissage, démontrant clairement une réponse réduite à la stimulation bêta adrénergique dans les septicémies.

Ces découvertes suggèrent que le coeur dans les états septicémiques peut déjà être sous l'influence sympathique maximale puisqu'une stimulation intense avec l'ISOPROTERENOL ne réussit pas à augmenter le débit cardiaque au dessus de ce qu'il a été observé avec l'augmentation de volume seul.

c) - Effets du blocage bêta adrénergique

Pour confirmer que le coeur est déjà sous une stimulation sympathique maximale, un blocage bêta adrénergique avec du PROPRANOLOL fut réalisé avant le remplissage. Une chute du rythme cardiaque chez les chiens septiques de 159 ± 3 à 118 ± 4 battements par minute est observée après le blocage bêta, tandis que chez les chiens non septiques, la chute est plus petite de 145 ± 5 à 130 ± 6 battements par minute. De façon plus importante l'index cardiaque du chien septique demeure relativement constant à un niveau entre $3,3 \pm 0,3$ et $3,8 \pm 0,3 \text{ l/mn/m}^2$ en dépit de l'augmentation considérable de la pression de remplissage. En opposition l'index cardiaque des chiens témoins augmente de $3,2 \pm 0,3$ à $5,9 \pm 0,4 \text{ l/mn/m}^2$ pendant le même temps suggérant à nouveau que la fonction myocardique est diminuée chez le chien septique dans les conditions d'un blocage bêta adrénergique et que ces chiens sont presque complètement dépendant du rythme cardiaque pour maintenir le débit cardiaque.

d) - Effet d'un remplissage secondaire

Les chiens de contrôle et les chiens septiques furent "stresser" par une surcharge secondaire sur le coeur avec de l'angiotensine.

La tension artérielle atteint des niveaux identiques dans les deux groupes passant de :

122 ± 2 à $177 \pm 2 \text{ mm Hg}$ dans les septicémies
 128 ± 6 à $182 \pm 2 \text{ mm Hg}$ chez les contrôles

La bradycardie que l'on pouvait attendre par l'intermédiaire des barorécepteurs est observée chez les chiens non septiques, le rythme cardiaque passant de 143 ± 5 à 188 ± 7 battements/mn. Chez le chien septique le rythme cardiaque diminue seulement de 175 ± 1 à 145 ± 5 battements/mn suggérant l'existence d'une influence sympathique si remarquable que même le mécanisme barorécepteur est dépassé. En plus pour maintenir et élever un index cardiaque de $3,5 \pm 0,2$ à $4,5 \pm 0,5$ l/mn/m² en face d'une diminution du rythme cardiaque le chien non septique doit s'appuyer sur une augmentation du volume systolique ; tandis que le chien septique ne peut pas augmenter le volume de l'ondée systolique face à une augmentation de la pression de remplissage atriale comme le montre le déclin de l'index cardiaque passant de $4,7 \pm 0,2$ à $4,3 \pm 0,2$ l/mn/m².

Tout au long de ces 4 tests on a évalué le travail systolique du coeur par rapport à la pression moyenne de remplissage des oreillettes.

Chez les témoins :

- le remplissage a donné une augmentation modérée du travail systolique du coeur (32 à 73 gm/m²) ;
- la stimulation bêta adrénergique avec remplissage a apporté une augmentation notoire du travail systolique de 37 à 108 gm/m² ;
- la surcharge secondaire produisit le travail systolique maximum.

Chez les chiens septiques :

Exposés aux mêmes conditions, les chiens septiques ne répondent pas au même degré que les chiens précédents et au cours du blocage bêta adrénergique suivi par le remplissage, est apparue une dépression considérable de la fonction cardiaque, le maintien du débit cardiaque dépendant de la stimulation sympathique.

Ainsi a été révélée la déficience latente de la fonction myocardique en imposant un stress supplémentaire au coeur au cours des états septicémiques. Les résultats de cette étude montrent que dans les états septiques le coeur est sous la dépendance intensive de la stimulation sympathique pour le maintien du débit cardiaque. Celui-ci est assuré plus par variation du rythme cardiaque que par une augmentation du volume systolique.

La perturbation de la fonction myocardique dans les septicémies peut être due à une stimulation bêta adrénergique prolongée créant des dommages structuraux au niveau des fibres myocardiques.

La contractilité peut être affectée par la persistance de résistances vasculaires basses et un débit cardiaque élevé. Des phénomènes métaboliques au niveau du myocarde contribuent également à la diminution de la compétence myocardique de même que certaines substances

peptidiques isolées par LEFER et MARTIN (98): "myocardial depressant factor" qui seraient libérées dans les états septiques et pourraient exercer leur action dépressive sur le myocarde.

Des études tout aussi récente que les précédentes comparèrent les échanges pulmonaires dans le choc hémorragique et le choc endotoxinique. Nous rapporterons uniquement les données concernant le choc endotoxinique expérimental.

4 - Comportement du poumon dans le choc endotoxinique

Ce sont là les résultats des travaux de R.C. LILLEHEI, G.J. MOTSAY, A. ALHO, réalisés en 1971. Ils ont réalisé une étude sur des lobes pulmonaires de chien ex vivo, perfusés.

L'insuffisance pulmonaire d'un patient sévèrement atteint a des facteurs étiologiques divers (3) dont certains peuvent être en rapport avec le choc. Une augmentation des résistances pulmonaires a été observée dans le choc endotoxinique (184). La nature de cet accroissement des résistances peut relever de divers facteurs, à savoir : la vasoconstriction (181), la coagulation intra vasculaire disséminée (112), l'oedème interstitiel en rapport avec un dommage endothélial capillaire (157).

La recherche présente porte sur la résistance vasculaire pulmonaire et l'intégrité capillaire au début de chocs endotoxiques, plus précisément à la 4ème heure du choc.

a) - Les résistances vasculaires pulmonaires

Les préparations de poumons choqués par l'endotoxine révélèrent des résistances doublées par rapport aux mesures de contrôle.

b) - La tendance à l'oedème

Les poumons subissant le choc endotoxinique prirent du poids pendant la perfusion, deux présentèrent des lobes avec un oedème aigu caractérisé par un liquide moussant sortant des bronches. Il n'y a aucune corrélation entre la tendance à prendre du poids et la résistance vasculaire de la préparation.

Les résultats de l'étude présente indique qu'une augmentation des résistances pulmonaires apparaît dans le choc endotoxinique de façon significative. Elle fut comparativement plus importante après injection d'endotoxine d'E. COLI (26.800 ± 4080 dynes.sec.cm5) qu'après une simple saignée de 3 % du poids du corps (20.560 ± 2.640 dynes.sec.cm5). Ceci est en accord avec les découvertes antérieures de KUIDA (84), de BROCKMAN, eux aussi ayant constaté une augmentation précoce et importante des résistances vasculaires pulmonaires.

Dans 7 des 12 poumons subissant l'atteinte endotoxinique l'état hémodynamique ne peut être obtenu même avec une perfusion

la plus faible possible. Ces découvertes peuvent indiquer que ces poumons ont subi un dommage sévère et que les capillaires présentent alors des troubles de la perméabilité avec une tendance continue à perdre du liquide. La pression capillaire isogravimétrique basse du poumon normal peut rendre cet organe plus susceptible d'oedème que par exemple les lits capillaires intestinaux et musculo squelettiques (¹²²). Une étude au microscope électronique réalisée par HARRISON (65) confirme les découvertes présentes ; en effet, il a observé une atteinte capillaire des poumons des chiens choqués à l'endotoxine, ces lésions survenant semble-t-il très précocement.

Ainsi, la réalisation du choc endotoxinique a permis et permet encore aujourd'hui une approche assez précise des manifestations biologiques et hémodynamiques au cours du choc en général. Mais un problème s'est réellement posé quant à la validité du modèle du choc endotoxinique chez le chien par rapport à l'homme. Des observations cliniques ont suggéré d'une part qu'un schéma hémodynamique différent était obtenu après introduction dans l'organisme d'E. COLI vivants, d'autre part qu'une différence d'espèce entre l'homme et le chien était en cause.

II - ETUDE COMPARATIVE CHEZ LE CHIEN PAR INJECTION INTRAVEINEUSE D'ENDOTOXINE ET D'ORGANISMES GRAM NEGATIF -

Les travaux de HINSHAW (71) sur le chien réalisant une étude comparative entre le choc produit par injection d'endotoxine purifiée et le choc obtenu par l'administration d'organisme vivant d'E. COLI O125 : B15 CANIONI tendent à expliquer les différences existant entre les observations cliniques humaines et le choc endotoxinique.

Ainsi, deux minutes après l'injection d'endotoxine, se manifeste une chute de la tension artérielle parallèlement à une augmentation de la pression veineuse portale, la tension artérielle remonte ensuite en 30 minutes pour rechuter ensuite définitivement tandis que la pression veineuse portale redevient et reste basse.

En opposition chez les chiens ayant reçu E. COLI vivant, seuls quelques légers changements tensionnels furent observés dans les deux premières minutes. Au bout de 15 minutes la pression artérielle diminue régulièrement et la pression veineuse portale demeure inchangée.

Une différence notoire apparaît entre les deux groupes au bout de 2 à 5 minutes. Alors qu'il existe une corrélation entre l'augmentation de la pression veineuse portale et la chute de pression artérielle systémique après injection d'endotoxine, il n'apparaît pas de rapport entre la diminution de pression artérielle et une variation minime de la pression portale après introduction d'organismes vivants. Aucune différence significative ne fut observée entre les deux groupes quant aux valeurs de PH, d'hématocrite, de rythme cardiaque.

L'administration d'endotoxine a donné lieu à une diminution rapide du retour veineux de 35 % en une heure par rapport aux valeurs de contrôle, tandis que les résistances vasculaires augmentèrent rapidement, puis déclinèrent en moins

d'une heure. De son côté l'introduction d'organismes vivants a entraîné une chute de pression artérielle progressive, en corrélation avec une diminution du retour veineux. Les résistances vasculaires étaient graduellement abaissées. Statistiquement, les valeurs de pression artérielle et de pression veineuse sont significativement différentes pendant la première heure.

Ainsi l'introduction d'E. COLI vivant dans le modèle canin entraîne une chute tensionnelle non associée avec une hypertension portale, ce qui suggère que la diminution du retour veineux met en jeu d'autres facteurs que le pool hépatique. La diminution constante et régulière des résistances périphériques apparaît liée à une vasodilatation active.

Ainsi, pour HINSHAW, le schéma différent de réponse après injection d'organismes d'E. COLI vivants explique les différences observées entre les modèles cliniques et expérimentaux, l'injection d'organismes vivants semblant s'approcher le plus de l'entité clinique chez l'homme.

Cependant, tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ces conclusions ; ainsi THOMAS et BROCKMANN rapportent de leurs travaux une opinion opposée (164).

" La réponse circulatoire à l'injection intraveineuse d'E. COLI vivants a été étudiée chez le chien et chez le singe. L'injection intraveineuse de micro organismes Gram négatif induit un choc dont le schéma est identique à celui obtenu par injection intraveineuse d'endotoxine purifiée. La réponse circulatoire à l'injection d'E. COLI vivants n'était pas produite par l'endotoxine libérée par la suspension bactérienne. La similarité de la réponse hémodynamique par les organismes Gram négatif et celle engendrée par les endotoxines purifiées permet l'utilisation du modèle de choc endotoxinique comme moyen de tirer des informations substantielles pour l'étude du choc bactériémique clinique. "

Ainsi, un grand nombre de données expérimentales sont obtenues concernant l'animal non primate et l'endotoxine. Des différences d'espèce à la réponse hémodynamique consécutive à l'injection d'endotoxine ont été mises en évidence (3 - 166) et le modèle chien - endotoxine en particulier a été mis en cause (191). Des études récentes utilisèrent les primates comme modèle, en particulier pour la recherche vasculaire (19 - 25 - 26 - 27), ceux-ci ayant des caractères hémodynamiques proches de l'homme. Ces études suggèrent l'utilisation du primate comme modèle de choc.

III - EXPERIMENTATION SUR LE SINGE -

1°/ - Sur le singe Rhésus Macacus

Ce sont de nouveaux travaux d'HINSHAW s'adressant alors au singe Rhésus anesthésié. Il pratique une étude comparative entre l'injection d'endotoxine et l'administration d'E. COLI vivants, car si des changements hémodynamiques profonds peuvent être induits chez le primate par injection d'endotoxine (56), il y a certaines raisons de croire que la septicémie puisse avoir des effets qui ne sont pas nécessairement reproduits par l'injection d'endotoxine (71 - 179).

La différence la plus marquante entre le groupe ayant reçu l'endotoxine et celui d'E. COLI fut le moment de l'apparition des variations des paramètres hémodynamiques. Les animaux ayant reçu de l'endotoxine présentèrent une hypotension, une baisse du débit cardiaque, des modifications respiratoires beaucoup plus précocement que ceux ayant eu E. COLI. La baisse du débit cardiaque fut de 41 % pour les premiers, associée à une chute de tension et des résistances périphériques. Pour le deuxième groupe, le débit cardiaque moyen était diminué de 62 % en 60 à 90 minutes avec des résistances périphériques basses. Ce même schéma hémodynamique, c'est-à-dire une profonde hypotension en rapport avec la chute rapide du débit cardiaque et la diminution des résistances périphériques fut déjà trouvé chez des singes ayant reçu de l'endotoxine (¹²³). NIES et COLL (¹²³) ont suggéré que la diminution précoce des résistances périphériques était le résultat de l'action des kinines circulantes. Quant au mécanisme de chute du débit cardiaque, il n'est pas établi. Cependant, de nombreux auteurs (^{63 - 37}), en effectuant un remplissage vasculaire, ont augmenté le débit cardiaque laissant alors supposer que la contractilité myocardique n'est pas le facteur limitatif du débit cardiaque, sa diminution étant la résultante d'une chute des résistances périphériques et du retour veineux.

Les observations au microscope électronique de Mc KAY, MARGARETHEN CSAVASSY (¹¹²) n'ont pas mis en évidence de changement de structures mitochondriales dans le myocarde du singe rhésus pendant la période de 4 heures suivant l'injection d'endotoxine.

Les effets pulmonaires de l'endotoxine sont bien connus chez l'animal (^{114 - 190}). Ils comportent une diminution de la compliance pulmonaire, une augmentation des résistances bronchiques et une augmentation de pression de l'artère pulmonaire, des capillaires et des veines pulmonaires sans élévation de la pression atriale gauche.

Une hypoxie sévère fut observée après l'injection d'endotoxine ; jamais on ne put la mettre en évidence chez les animaux recevant des organismes vivants. La diminution de PO₂ a été attribuée au changement du rapport ventilation perfusion. Cette série d'animaux met en évidence l'hyperventilation, l'hypoxie, et l'augmentation du gradient alvéolo artériel décrit chez les patients avec un choc septique.

Ainsi, les effets hémodynamiques, métaboliques respiratoires chez le singe simulent les manifestations du choc septique humain.

2°/ - Sur le singe supérieur : le babouin

De même en 1970 GAVANAGH oriente ses travaux expérimentaux vers le singe après avoir réalisé une importante étude du choc endotoxinique chez le chien, le lapin et le cochon d'inde, dont les résultats ne pouvaient s'appliquer strictement à l'homme. L'étude chez les singes inférieurs indiquent que la réponse au choc endotoxinique est plus proche de celle de l'homme. GAVANAGH s'est alors adressé au singe supérieur, le babouin, qui permet ainsi une approche plus précise de ce qui se passe chez l'homme. Il s'est attaché à étudier les modifications hémodynamiques, les troubles de l'hémostase, les manifestations neurohormonales après injection d'endotoxine d'E. COLI chez 31 babouins.

a) - Modifications hémodynamiques

La pression artérielle moyenne passe de 120 mm Hg à 65 mm Hg en 15 minutes sans variation de la pression veineuse centrale mais avec une augmentation du rythme cardiaque passant de 140 à 180 en 120 minutes.

Le débit sanguin rénal s'effondre en 3 minutes tandis que les résistances vasculaires sont nettement augmentées dans le même temps. Un retour aux valeurs normales est constaté en 15 minutes, puis une chute progressive et persistante du débit artériel rénal s'établit pendant la suite de l'expérience alors que les résistances rénales s'élèvent parallèlement à la diminution de perfusion.

Le débit cardiaque commence à diminuer progressivement 3 minutes après l'injection d'endotoxine. Pendant la première heure cette diminution est la plus importante, on passe de 1.600 ml/mn à 900 ml/mn, tandis que dans les 2 heures suivantes le débit cardiaque de 900 ml/mn tombe à 600 ml/mn.

Les résistances périphériques s'élèvent progressivement pour passer de 6000 dynes.sec.cm⁵ à 11.000 dynes.sec.cm⁵ en 3 heures.

Le volume plasmatique est progressivement diminué, passant de 588 à 298 ml en 120 minutes, le volume d'injection systolique diminue de 11,8 à 4,8 ml dans le même temps. Tous les animaux sont en anurie immédiatement après l'injection d'endotoxine.

b) - Les modifications de l'hémostase

Alors que le débit rénal tombe à 16 % des valeurs normales en 3 minutes parallèlement s'observe une baisse du taux des plaquettes de 54 %, une activité importante de la fibrinolyse tandis que les variations de plasminogène ne sont pas significatives.

Puis parallèlement à l'augmentation de l'activité fibrinolytique, on observe une diminution du temps de coagulation.

L'activité fibrinolytique du plasma, mesurée par le temps de lyse des englobulines, redevient normal en 240 minutes et les principales modifications observées au bout de 30 minutes sont une augmentation du temps de coagulation, une élévation du temps de thrombine. Les facteurs modifiés sont le facteur V et le facteur X qui tombent à 43 % de même que les facteurs du groupe du fibrinogène, du groupe dépendant de la vitamine K, le facteur XII sont progressivement diminués en 4 heures.

c) - Les variations neurohormonales

Elles déterminent que c'est le système nerveux sympathique qui par sa sensibilité extrême régularise la contractilité cardiaque, le rythme cardiaque, le tonus vasculaire, et de ce fait, améliore la perfusion tissulaire.

Plus récemment encore BUCKBERG et COLL (19) s'adressent également au singe supérieur en pratiquant l'injection d'ESCHERICHIA COLI vivant chez le babouin non anesthésié.

1 - Modifications hémodynamiques

Deux phases ont été observées dans la réponse hémodynamique. Durant les deux premières heures le choc est caractérisé par une tachycardie avec un maintien du débit cardiaque normal et une diminution des résistances vasculaires périphériques et des pressions et résistances vasculaires pulmonaires. On observe une vasodilatation artériolaire conséquence de l'augmentation des kinines circulantes et de la synthèse d'histamine.

Ainsi, en 2 heures le rythme cardiaque s'est élevé de 140 battements par minute à 180 tandis que le débit cardiaque restait dans des valeurs normales 150 cc/kilo/minute de même que les pressions vasculaires pulmonaires. La pression artérielle passe de 125 mm Hg à 60 mm Hg en deux heures, les résistances périphériques totales varient de 5.000 dynes.sec.cm5 à 3.000 dynes.sec.cm5 et les résistances pulmonaires s'abaissent de 550 dynes.sec.cm5 à 350 dynes.sec.cm5.

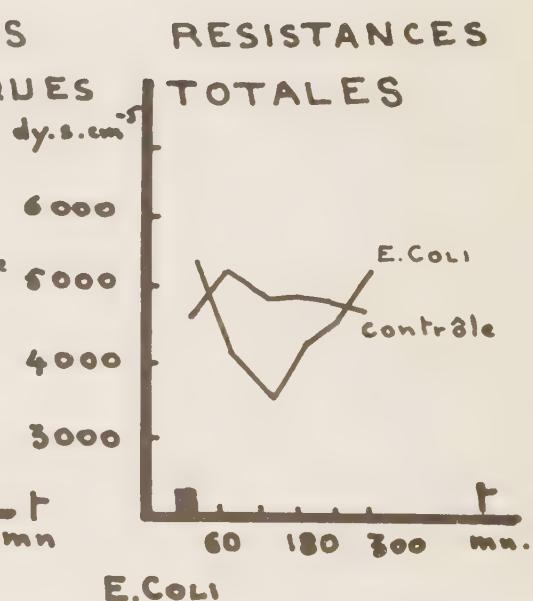
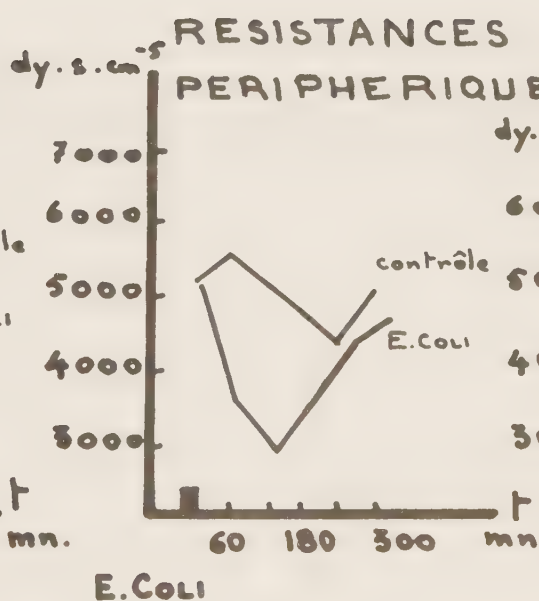
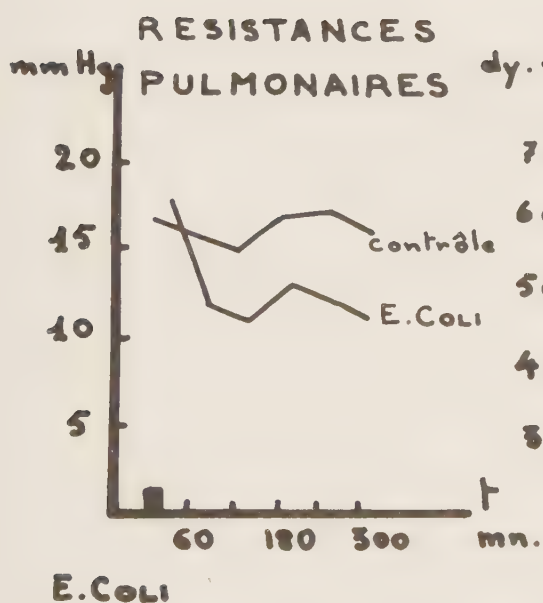
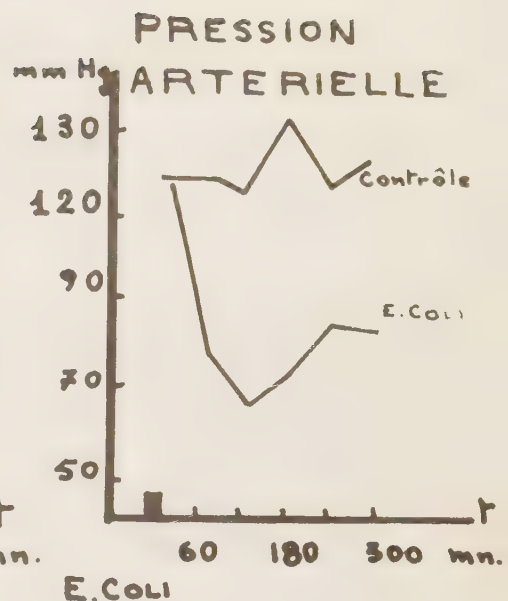
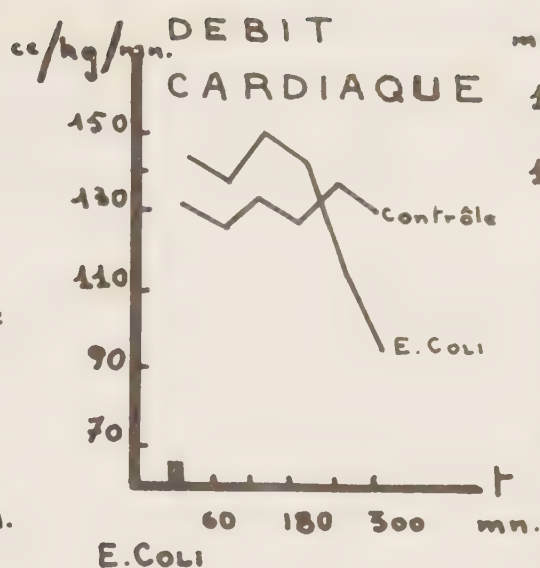
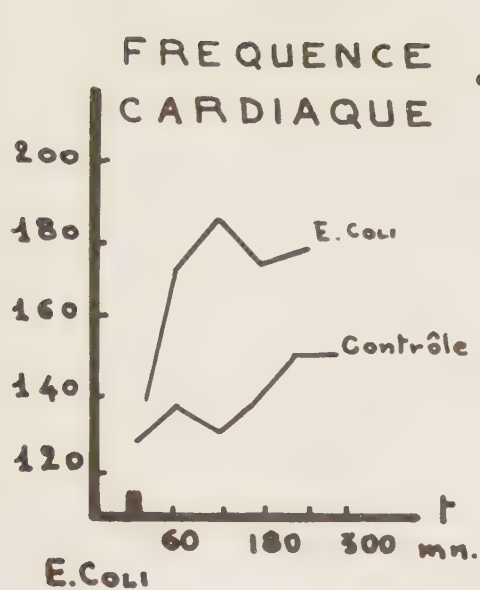
Dans une deuxième phase, à partir de la troisième heure, il y a persistance de la tachycardie, les résistances périphériques et pulmonaires retournent aux valeurs initiales, la pression artérielle systémique augmente légèrement et le débit cardiaque diminue.

Ainsi, tandis que la tachycardie reste autour de 180 battements par minute le débit cardiaque passe de 150 cc/kilo/minute à 90 cc/kilo/minute et les résistances vasculaires périphériques totales et pulmonaires atteignent à nouveau leurs valeurs initiales, c'est-à-dire respectivement 5.000 dynes.sec.cm5 et 550 dynes.sec.cm5, conséquence d'une vasoconstriction artériolaire vraisemblablement liée à l'augmentation de catécholamines circulantes.

2 - Autres manifestations

L'hypoxie s'est manifestée assez rapidement la PO₂ atteignant sa valeur minimum en une heure, la p CO₂ s'étant progressivement abaissée à 30 mm Hg en 20 minutes. Les manifestations acido-basiques se sont traduites par une baisse sensible du pH à 7,30 en moyenne.

Tous les animaux de cette étude sont morts 24 heures environ après le début de l'expérimentation avec une défaillance cardiaque qui serait due à la diminution du retour veineux par stase splanchnique. Bien que cette étude soit limitée par les difficultés de standardisation du dosage d'E. COLI, on peut admettre que le babouin est un modèle approprié dont les résultats sur le choc septique peuvent être extrapolés à l'homme. Ainsi les réponses circulatoires des animaux expérimentaux aux produits bactériens varient selon les espèces animales et les produits administrés, endotoxine ou organismes vivants.



Paramètres Hémodynamiques dans le
choc bactériémique avec E.coli chez le
babouin d'après BUCKBERG et Coll. (1971)

Ces différences hémodynamiques sont rapportées sur le tableau figurant à la page suivante.

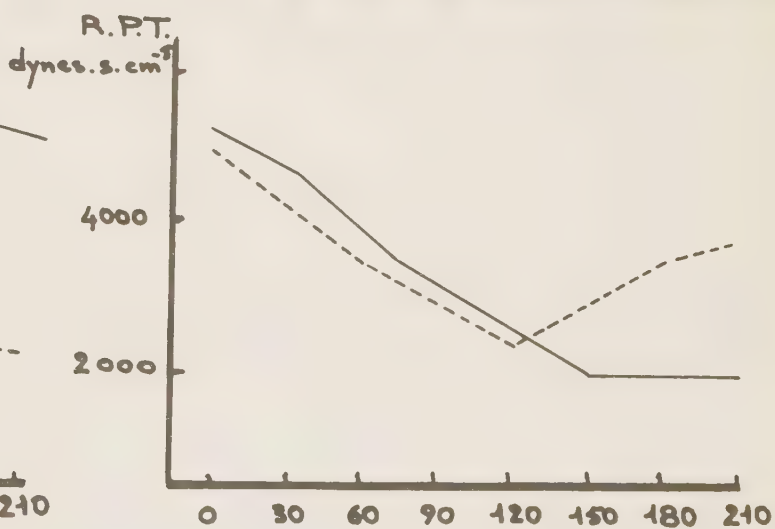
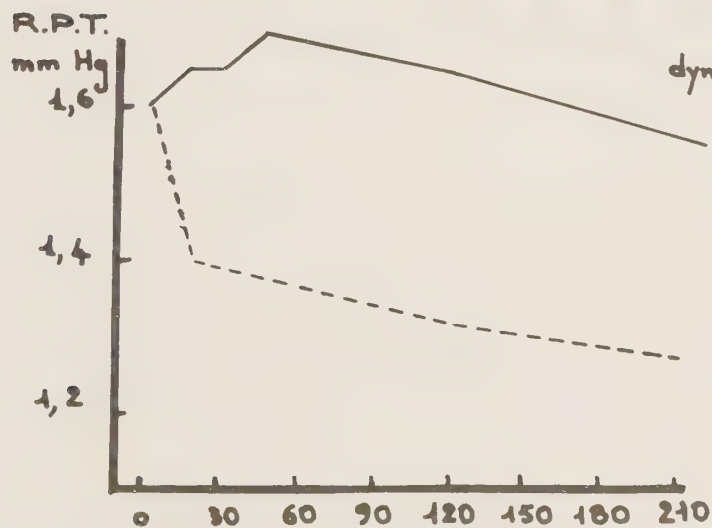
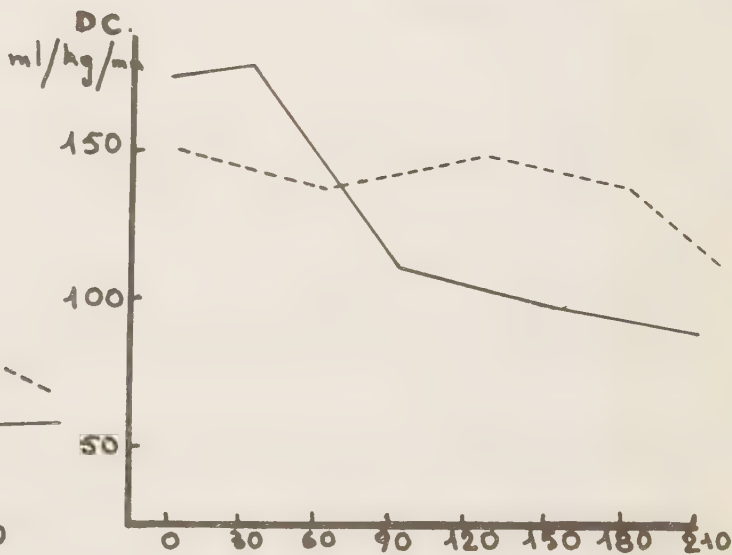
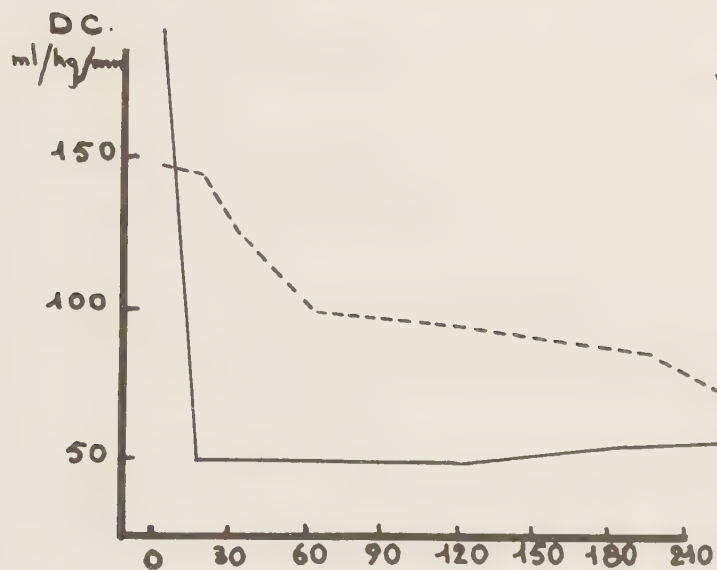
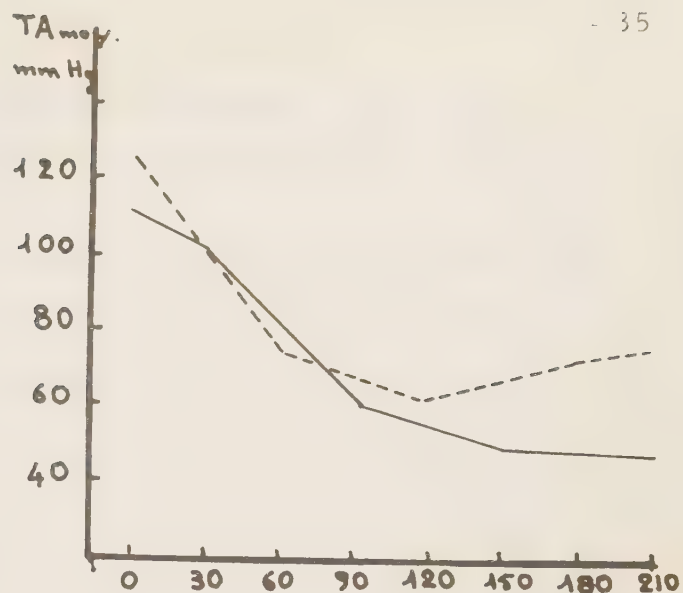
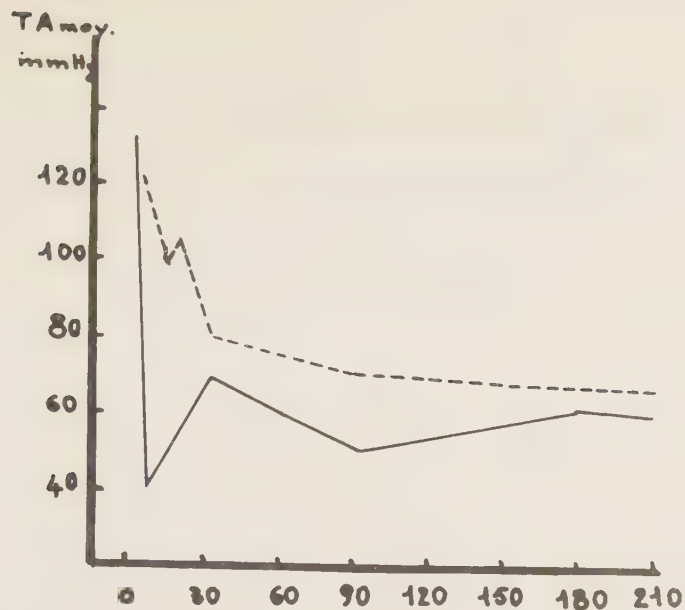
Cette étude expérimentale est-elle applicable à l'homme ?

Il ne le semble pas, car les études hémodynamiques et métaboliques réalisées chez l'homme depuis 1955 par GILBERT et COLL et par la suite par UDHOJI (1963), WEIL (1965), WILSON (1964) indiquent qu'une extrapolation globale serait hâtive.

Les conditions expérimentales sont différentes de celles du choc infectieux. En effet chez l'homme il existe une infection qui dure depuis longtemps qui a pu créer des lésions en foyers ; la manifestation initiale a pu entraîner des désordres électrolytiques, une perte de sang, créer une hyponolémie facilitant ainsi la survenue de l'insuffisance circulatoire aiguë. Il existe par ailleurs une notion de terrain bien souvent fragilisé antérieurement que cela soit pathologiquement ou par une thérapeutique agressive.

L'endotoxine ne joue pas à elle seule un rôle exclusif dans le déclenchement du choc infectieux, diverses exotoxines de staphylocoques, de streptocoques, de pyocyaniques réalisent des modifications hémodynamiques identiques à celles réalisées par l'endotoxine.

Malgré ces réserves les modèles expérimentaux ont apporté des éléments importants dans la compréhension du choc septique en particulier dans le domaine métabolique, hémodynamique et hématologique, tandis que les explications physiopathologiques doivent encore rester prudentes.



— Chien anesthésié avec
Injection I.V. d'endotoxine

----- Chien anesthésié
Injection I.V. d'E. Coli O₁₂₅ B₁₅

— Singe anesthésié
Injection I.V. d'endotoxine

----- Singe non anesthésié
Injection I.V. d'E. Coli

D'opré WEILL, HINSHAW, THOMAS.

D'opré VAUGHN, BAUKBERG.

IV - PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE -

I - EVOLUTION DES DIFFERENTES CONCEPTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES -

Au début du XIXème Siècle de nombreux auteurs pensaient que le choc observé dans le cadre du syndrome malin, c'est-à-dire consécutif à un état fébrile, relevait d'une affection nerveuse dont la conséquence était un affaiblissement du pouls évoluant vers la défaillance cardiaque. On a ensuite parlé "d'effondrement vasomoteur" faisant intervenir des facteurs neurogéniques et l'action directe des produits toxiques des bactéries sur les artérioles qui se trouvaient alors paralysées. Puis le choc septique a été attribué à une atteinte généralisée des structures vasculaires de l'organisme, à la fois du coeur par une atteinte toxique du myocarde et des vaisseaux périphériques avec défaillance de la perméabilité capillaire.

Comme nous l'avons vu, l'étude expérimentale a permis de mettre en évidence des mécanismes de thromboses entraînant une ischémie dans divers organes, majorée par une vasoconstriction d'origine humorale et neurogénique.

Ainsi, à partir de 1955 une meilleure connaissance du rôle que peut jouer l'hypovolémie, les désordres électrolytiques, les troubles de la coagulation, les phénomènes anoxiques, a permis de modifier les notions physiopathologiques de ce que HALL, ALTEMEIER, SPINK ont appelé choc septique ou choc bactériémique.

Bien que la physiopathologie du choc septique reste encore aujourd'hui par bien des points obscure, il est maintenant bien établi et admis par tout le monde que le point départ du syndrome de choc est une inondation de l'organisme par les catécholamines, consécutive à une augmentation de la sécrétion surrénalienne et d'un accroissement du tonus des fibres sympathiques au niveau des plexus périvasculaires.

Cette inondation est causée par l'agression que constitue le phénomène infectieux.

2 - CONCEPTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES ACTUELLES -

La mise en oeuvre du système adrénargique entraîne la libération de catécholamines afin de protéger la perfusion de certains parenchymes. Mais ces catécholamines en excès créent des troubles qui sont essentiellement de deux ordres : circulatoire et métabolique.

Les manifestations circulatoires intéressent d'une part la circulation capillaire, d'autre part la circulation systémique. Les troubles capillaires vont entraîner des anomalies biochimiques, les métabolismes normalement en aérobiose vont se faire en anaérobiose par déficit en oxygène, des anomalies organiques par déchéance de parenchymes mal perfusés.

1°/ - Structure de l'unité microcirculatoire

Le système artériel à haute pression se termine par une artériole qui débouche sur un réseau capillaire extensible mais non contractile en rapport avec une veinule du système veineux qui lui est distensible jouant le rôle de "capaciteur".

17

Selon CHAMBERS et ZWEIFACH il n'y a pas d'unicité dans la structure du capillaire et l'on trouve donc un canal axial artério-veineux dont la tunique musculaire faite de cellules de ROUGET s'amincit de l'artère vers la veine, c'est la métartériole, des anses capillaires sont branchées en dérivation sur la métartériole sans tunique musculaire mais pourvue d'un sphincter pré capillaire à son origine, des anastomoses artério veineuses avec des sphincters richement innervés. Au niveau du système veineux il n'y a pas de sphincter mais des cellules contractiles. Au repos la métartériole est le vaisseau préférentiel, les capillaires vrais répondent aux besoins tissulaires ; quant aux shunts artério veineux ils sont sous contrôle vasomoteur soumis à des facteurs de régulation locaux ou généraux.

2°/ - Mise en jeu de l'unité microcirculatoire

Différents facteurs pathogéniques ont été avancés quant au primum movens du choc. Il pourrait être déclenché par la libération de toxines dans le courant circulatoire, essentiellement des endotoxines des entérobactéries Gram négatif lors de la lyse bactérienne. L'action directe des germes Gram positif ou négatif n'a pas été exclue. Des auteurs ont également suggéré que le mécanisme du choc pouvait être en rapport avec le phénomène de SANARELLI - SHWARTZMANN, donc avec une sensibilisation de l'organisme à la bactérie par atteinte préalable.

Quoi qu'il en soit, on observe après ce stress infectieux une vasoconstriction artériolaire attribuée par LABORIT à une hyperadrénolinémie post agressive et favorisée aussi par la formation d'un complexe leucocyte endotoxine à activité fortement sympathicomimétique. Le courant sanguin est alors dérivé dans les shunts artério veineux, court-circuitant ainsi les tissus correspondants. Dans cette première phase du choc dite adrénalinique, il y a un maintien des circulations préférentielles du coeur, du cerveau grâce aux mécanismes compensateurs, au prix cependant d'une anoxie ischémique des territoires sièges de ces ajustements. Il n'y a pas de lésions anatomiques et les manifestations hémodynamiques sont réversibles.

Secondairement le choc s'aggrave et on observe une atonie artériolaire, une ouverture du sphincter pré capillaire, le territoire veineux sous l'emprise des cellules contractiles restant en constriction. On assiste à un envahissement sanguin du lit capillaire accompagné de modifications de la perméabilité, ce qui entraîne une fuite d'eau et de protéines vers les espaces intertissulaires réalisant une hypovolémie par diminution de la masse circulante.

Le dysfonctionnement capillaire est dû à un déséquilibre de la vasomotricité par diminution de la sensibilité des artérioles aux catécholamines, et à l'action de facteurs locaux modifiés.

En effet, l'efficacité des catécholamines décroît en milieu acide, le sphincter artériel s'ouvre précocement en état d'acidose alors que le système veineux réagit plus tardivement, or les tissus mal perfusés orientent leur métabolisme cellulaire vers la voie anaérobie entraînant une production de métabolites acides.

Les autres causes de l'insensibilité des vaisseaux à l'adrénaline sont probablement la libération d'histamine, sécrétée par les mastocytes, et d'autres éléments qui bordent les vaisseaux sanguins, de sérotonine provenant de la destruction cellulaire, plaquettes, péricytes polynucléaires, due à l'anoxie et à

l'acidose. Les facteurs plasmatiques vaso actifs de nature protéique tel que la kallidine, la bradykinine, très puissant facteur de perméabilité capillaire, jouent un rôle sur l'insensibilité vasculaire. Leur activation dépend de protéases à la fois plasmatique et intra cellulaire localisées au niveau des lysosomes. Ainsi, au niveau des cellules les plus hypoxiques et les plus acidotiques se produit une rupture des sacs lysosomiaux libérant un jeu complet d'enzymes capables même en milieu acide de s'attaquer à n'importe quelle substance organique, la cellule, le ciment intercellulaire, la membrane de la cellule vivante. Les premières atteintes par ce phénomène semblent être les cellules de la paroi des capillaires d'où l'extravasation plasmatique

La microcirculation se trouve largement affectée par ces modifications auxquelles s'ajoutent :

- le phénomène de SLUDGE, due à l'augmentation de la viscosité sanguine par fuite hydrique, au ralentissement circulatoire (LARCAN), aux perturbations vasomotrices (FOWLER - ROBERTSON) ;
- les troubles de la coagulation, soit hypercoagulabilité par libération d'enzymes protéolytiques qui activent les facteurs de coagulation, soit hypocoagulabilité par fibrinolyse vraie ou coagulopathie de consommation.

Ainsi, certains territoires de l'organisme vont sequestrer une certaine masse sanguine, ce qui les mettra en état d'hypoxie et d'acidose, aboutissant à une souffrance cellulaire grave. Evoluant indépendamment du facteur déclanchant le choc irréversible s'installe, retentissant de façon importante sur la circulation systémique.

3°/ - Hémodynamique systémique

Parallèlement à cette désorganisation au niveau de la microcirculation se produisent des modifications hémodynamiques systémiques. Ces variations ne réalisent pas un tableau unique, ainsi depuis les travaux de GILBERT en 1955, de nombreuses études sur des malades atteints de chocs infectieux ont permis d'établir :

- 1 - que les faits cliniques et les faits expérimentaux ne présentaient pas assez de similitude pour les associer ;
- 2 - que les résultats chez l'homme étaient souvent contradictoires et que toute généralisation était impossible (191 - 166 - 14 -).

La diversité de la réponse hémodynamique dans le choc septique se retrouve dans les différentes statistiques publiées, les valeurs moyennes de l'index cardiaque variant de 4,1 l/mn/m² (COHN 1962) à 1,42 l/mn/m² (UDHOJI 1965) en passant par des valeurs normales 3,0 l/mn/m² (WILSON 1971). Pendant longtemps la chute du débit cardiaque est demeurée un élément fondamental mais il s'avère qu'il peut être normal, voire même élevé. KWAAN et WEIL en 1969 croient pouvoir rapporter ces variations de débit cardiaque à la nature du germe en cause ; l'effondrement du débit cardiaque serait caractéristique des infections à germes Gram négatif (86).

MAC LEAN (114) et BLAIR (14) rapportent dans leurs publications des débits cardiaques franchement élevés au cours des états de choc secondaires à

des infections à colibacilles. BLAIN et Coll. (12) en observant les modifications hémodynamiques précoces a pu constater, dans les cas de choc avec bactériémie à bacilles Gram négatif, une nette augmentation du débit cardiaque pouvant atteindre jusqu'à 93 % des valeurs de contrôle. Parallèlement, il observe une diminution des résistances périphériques totales avec baisse de la pression veineuse centrale juste après l'installation des premiers symptômes cliniques.

Ainsi les valeurs dispersées du débit cardiaque, sa valeur isolée, ne permettent pas de tirer d'éléments précis quant aux variations dans la circulation systémique. Cependant, rapportées aux valeurs des résistances périphériques comme le suggère SIEGEL et DEL GUERCIO, les mesures indiquent une diminution du tonus vasomoteur constante dans le choc septique (148).

On peut donc imaginer que dans une première phase du choc septique à germes Gram négatif se produit un état hypercinétique réactionnel à l'agression aboutissant à l'augmentation du débit cardiaque et de façon concomitante une perturbation du tonus vasomoteur ajoutée au rôle possible de substances vasodilatatrices libérées dans les territoires lésés, cette synergie d'action aboutissant à la chute des résistances périphériques. L'ouverture de shunts artério veineux favorise l'anoxie cellulaire (42), l'accumulation de métabolites dans des territoires mal perfusés, l'hypovolémie, la sequestration périphérique entraînant une réduction du retour veineux et, par suite, du débit cardiaque.

Il faut cependant remarquer que le débit cardiaque n'est en aucune façon le reflet de ce qui se passe au niveau tissulaire, qu'un débit élevé peut être insuffisant à satisfaire des besoins métaboliques élevés et l'on aboutit à un état "hypercinétique inefficace" (COHN - DEL GUERCIO).

Lorsque le débit cardiaque est abaissé, une hypervolémie associée est bien souvent en cause (HOPKINS - WILSON) mais celle-ci n'est pas le seul facteur mis en jeu. En effet, il peut s'agir également d'une atteinte du myocarde qui a perdu son efficacité. Cette insuffisance myocardique serait progressive et attribuée à une détérioration de la fibre musculaire consécutive aux modifications acido basiques, aux troubles électrolytiques, à la diminution de la perfusion coronarienne et peut être à une intoxication cellulaire myocardique (SIEGEL).

PERRET et Coll. (45) retrouvent dans toutes leurs observations une fonction myocardique déprimée, cette dépression étant moindre chez les malades en phase hyperdynamique. L'importance de l'atteinte cardiaque qui intervient donc tôt ou tard dans le choc septique est diversement appréciée ; est-elle responsable du choc ou facteur d'entretien de celui-ci ?

L'insuffisance vraie ou relative du débit cardiaque a longtemps été attribuée au seul trapping splanchnique et à la diminution du retour veineux. Plus récemment l'atteinte du myocarde a été rapportée à une action directe sur le muscle cardiaque des kinines plasmatiques.

Ce serait l'endotoxine qui activerait le facteur XII et déclencherait une suite de réactions biologiques aboutissant à la bradykinine qui, outre son activité vasopressive, augmente la perméabilité capillaire. Ainsi, le débit coronaire se trouverait modifié et la défaillance myocardique apparaîtrait lorsque

les mécanismes autorégulateurs du débit coronaire sont débordés. Cette souffrance des régions sous endocardiques plus fragiles donne des lésions histologiques nettes mises en évidence par HACKEL DB en 1966.

En somme, dans un premier temps, on assiste à un état hyperdynamique répondant à l'élévation du niveau métabolique secondaire à l'infection. Cet état est maintenu par la perturbation de l'activité des centres vasomoteurs et la libération de substances vasodilatatrices qui font chuter les résistances périphériques. Cette phase est transitoire et le débit cardiaque chute progressivement d'une part à cause de la diminution du retour veineux, d'autre part à cause de l'incompétence myocardique qui s'installe.

4°/ - Modifications métaboliques

Au cours de cette insuffisance circulatoire aiguë se développent des troubles métaboliques perturbant l'équilibre acido basique.

a) - Atteinte du métabolisme oxydatif

Elle revêt un caractère important de gravité car elle conditionne les autres métabolismes. En effet, c'est le manque d'oxygène au niveau des tissus qui dévie les métabolismes aérobies vers les voies anaérobies. La consommation en oxygène fléchit dès que la pression artérielle tombe de 20 à 30 %, puis l'organisme par une extraction plus complète de l'oxygène accroît la différence artério veineuse. Mais ces mécanismes s'épuisent et la compensation est réduite car tous les parenchymes sont épuisés. Le taux des lactates permet de quantifier cette hypoxie cellulaire.

b) - Atteinte du métabolisme glucidique

L'hyperglycémie constatée au début du choc s'explique par une consommation accrue en glucides des tissus qui sont mal oxygénés et également en partie à la libération des catécholamines.

Les troubles circulatoires une fois établis il semble qu'on assiste à une perturbation du métabolisme glucidique par diminution de la charge glycogénique et de l'amoniogénèse (BRACONNAT - 1970). Le foie est un des premiers organes atteint par les troubles circulatoires ; le foie ne fonctionnant plus, il n'y a plus formation de glycogène par transformation de l'acide lactique en même temps que les processus de détoxification hépatiques sont abolis. Il y a donc accumulation d'acide lactique

Au niveau cellulaire, le manque d'oxygène, dû à l'existence de shunts artério veineux pré capillaires, aboutit à une production lactique par défaut d'oxydation de l'acide pyruvique, conséquence d'une insuffisance d'extraction périphérique d'O₂.

L'hyperlactacidémie qui apparait lorsque les tampons sont épuisés va bloquer le métabolisme des cellules où prédomine la voie des pentoses en particulier dans les glandes endocrines, le tissu de conduction cardiaque d'où une dégradation sur le front métabolique.

Les deux organes spécialisés dans la lutte contre l'acidose sont rapidement débordés. En effet, le rein souffre car sa propre circulation est défaillante et le poumon par l'hyperventilation crée une hypocapnie compensatrice mais vite insuffisante et nuisible.

Cette hypoxie tissulaire est évaluée par le taux des lactates en particulier par l'index lactique qui est l'excès des lactates provenant de l'excès de NADH_2 par rapport aux pyruvates. Cet excès lactate permet d'évaluer la déviation anaérobie du métabolisme tissulaire (COLEMAN).

c) - Atteinte du métabolisme lipidique

Il se traduit par une augmentation du taux sanguin des acides gras provenant d'une lypolyse tissulaire induite par les catécholamines.

5°/ - Les troubles de l'hémostase

Les altérations de l'hémostase sont constantes et peuvent être de type hypercoagulation ou plus souvent hypocoagulation.

L'hypercoagulation, quand elle existe, est précoce et serait le fait de la libération d'enzymes protéolytiques qui agissent sur les facteurs de la coagulation en les activant.

L'hypocoagulation, plus souvent rencontrée, a souvent été accompagnée d'une thrombopénie, d'une diminution du fibrinogène sanguin, d'une diminution des facteurs VII - X et V, de même que par la présence dans le milieu circulant d'une certaine activité fibrinolytique et de substance anti thrombine.

On a successivement mis en cause le rôle de la déchéance hépatique, le rôle d'une fuite plasmatique, le rôle d'une fibrinolyse, enfin le rôle d'une coagulation intra vasculaire disséminée.

Les deux dernières sont les plus séduisantes compte tenu de l'anoxie et la stagnation dans les capillaires avec formation de multiples caillots, de plus l'anoxie entraîne une acidose qui peut inhiber l'action locale de l'héparine.

D'autres facteurs interviennent vraisemblablement ; la destruction de l'endothélium capillaire qui libère des thromboplastines et des enzymes protéolytiques, de même que les kinases microbiennes et les catécholamines qui ont une activité fibrinolytique, ce qui expliquerait les déficits en facteurs V - VIII et en fibrinogène.

La CIVD intervient dans près de 90 % des cas des sujets morts de septicémies à bacilles Gram négatif (HARDAWAY et Coll.). De nombreux auteurs dont MAC KAY et SHAPIRO ont noté une chute rapide des facteurs consommables de la coagulation dans le sang circulant, en particulier du taux de fibrinogène, de la prothrombine, de la proaccéléline, des plaquettes. Actuellement, on pense que c'est l'endotoxine qui serait responsable de l'amorce des phénomènes aboutissant à la thrombose. Elle activerait le facteur HAGEMAN (XII) qui déclencherait la formation de microthromboses favorisée par la stase et des troubles de l'agrégabilité plaquettaire.

Secondairement une fibrinolyse peut se manifester par un taux de fibrinogène abaissé de façon majeure.

Ces troubles de l'hémostase vont gêner le fonctionnement des divers parenchymes en particulier hépatiques et rénaux.

6°/ - Les lésions viscérales

Tous les organes sont de toute évidence largement affectés par les modifications hémodynamiques générales.

a) - L'atteinte rénale

Le flux sanguin rénal s'abaisse parallèlement au flux mésentérique et fémoral et au débit cardiaque (⁸⁵), les résistances rénales vasculaires s'élèvent sous l'action de facteurs humoraux vasoconstricteurs. Ces facteurs sont les catécholamines, un facteur vaso presseur produit par le rein dans des conditions de métabolisme anaérobie et peut être la toxine elle-même (HINSHAW).

L'ischémie rénale est responsable des lésions observées : nécrose tubulaire et oedème intersticiel aboutissant à l'anurie : cependant la plupart des auteurs (¹¹⁶⁻¹²⁵) accordent à l'élévation de la pression intra rénale un rôle prépondérant dans le mécanisme de cette anurie. Il est également certain que la CIVD joue, comme le montre l'analyse précise du phénomène de SANARELLI - SCHWARTZMANN, un rôle important.

Tous ces facteurs sont plus ou moins présents et réalisent des atteintes rénales variables allant de l'insuffisance rénale aiguë purement hémodynamique où l'arrêt de la fonction rénale est uniquement lié à la chute de pression artérielle, à l'insuffisance rénale avec des lésions tubulo intersticielles, nécrose du cortex rénal par thrombose aiguë des artérioles interlobulaires.

b) - L'atteinte hépatique

Les cellules hépatiques souffrent très précocement et on assiste à une thrombose des capillaires sinusoides prédominante dans les zones centro lobulaires. Biologiquement le fait le plus net paraît être l'apparition dans le sang d'un taux élevé d'enzymes plus ou moins spécifiques ou purement hépatiques comme l'ornithine carbamyl transférase sérique. On peut également observer une élévation des phosphatases alcalines, des perturbations de la clearance de la B S P ou de l'ammoniogénèse (CALAMAI 1970).

Cette insuffisance hépatique est grave car elle empêche la fabrication des facteurs de coagulation, l'utilisation de l'acide lactique pour la glyconformation.

Enfin, le pH ne peut être réglé ni par le rein, ni par le foie.

c) - L'atteinte pulmonaire

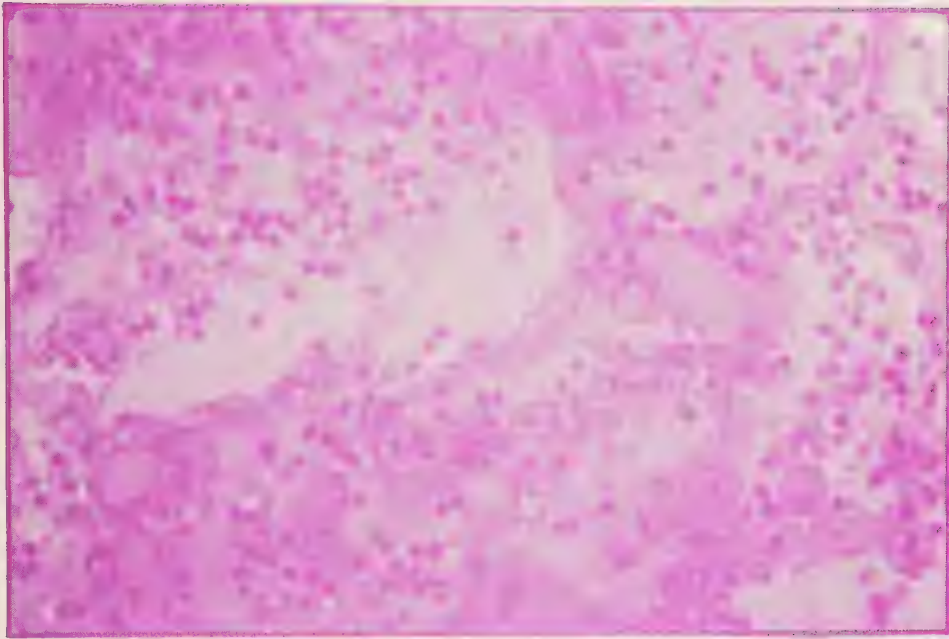
Peu de choses ont été précisées sur le comportement du poumon ; cependant en cas de choc septique des détresses respiratoires ont été observées. Ces manifestations sont probablement en rapport avec les perturbations du métabolisme des lipides et en particulier des acides gras. L'examen anatomopathologique des poumons de ces patients met en évidence des dilatations vasculaires, de l'oedème des septa et alvéolaire, avec parfois un aspect de membrane hyaline ou des images de microthrombose (LEMAIRE et Coll. - 1971). Cet oedème est en rapport avec un dommage endothélial capillaire (⁸⁴), ces capillaires présentant alors une tendance à perdre du liquide. Cette atteinte capillaire serait plus particulièrement sensible au niveau du poumon réalisant des états de détresse respiratoires précoces dans le choc endotoxinique (KUIDA).

d) - L'atteinte des autres organes

Conséquence du choc, les autres organes manifestent un état de souffrance. Comme nous l'avons vu, le myocarde est progressivement atteint. L'intestin dans le choc est lésé par les phénomènes anoxiques ; il peut être à l'origine d'une bactériémie. Le pancréas souffre également. L'examen anatomopathologique montre bien souvent pour le coeur des lésions histologiques nettes (HACKEL - 1966) sous endocardiques, pour le pancréas des lésions de cytotéatonecrose, de pancréatite hémorragique nécrosante (VOISIN et Coll - 1971), pour les intestins des microthromboses disséminées.

FIN





Congestion vasculaire intense.
Dilatation des vaisseaux
inter-alvéolaires. Alvéolite
fibrineuse oedémateuse etg
cellulaire à polynucléaire.

Lésion polymorphe de bronchopneumonie exsudat fibrineux et
leucocytaire dans les alvéoles.



Alvéole distendue rappelant le
membranes hyalines accolées
avec la paroi.

DEUXIEME PARTIE

~~XXXXXXXXXX~~

Pendant une année nous avons réalisé une étude hémodynamique sur le choc septique selon une méthodologie identique pour tous les patients.

Notre travail réunit 19 observations dont nous rapportons maintenant les résultats.

~~XXXXXXXXXX~~

I - TECHNIQUES D'ETUDE HEMODYNAMIQUE -

Chez tous les malades étudiés nous avons effectué des mesures continues, ou de façon itérative, durant plusieurs heures, concernant :

1°/ - les pressions :

- la pression veineuse centrale mesurée systématiquement par un cathéter de calibre interne inférieur à 1,5 mm, poussé dans la veine cave supérieure ;
- la pression ventriculaire droite et souvent de l'artère pulmonaire par l'intermédiaire d'un second cathéter (microcathéter flottant) ;
- la pression artérielle sanglante par un trocard en téflon dans l'artère radiale ou humérale.

Ces différents cathéters et trocards sont reliés à des capteurs type P 23 DB connectés à une chaîne de monitorings, permettant d'obtenir les pressions systoliques diastoliques et moyenne.

2°/ - le rythme cardiaque et les aspects ECG.

3°/ - le débit cardiaque (DC l/mn) :

Nous avons utilisé la méthode de dilution de colorants selon le principe de STEWART - HAMILTON en utilisant un densitomètre à cuvette avec enregistreur et calculateur de débit (Waters Company). Afin d'éviter tout brassage ou résidu, le colorant cardiogreen est habituellement injecté dans l'artère pulmonaire par le cathéter flottant (2, (mg de vert d'Indocyanine) ; sa présence est détectée dans le sang artériel par un retrait continu et constant grâce à une pompe Harward.

4°/ - Le temps de circulation : mesuré à partir de l'enregistrement des courbes de dilution de colorants.

5°/ - Débit urinaire :

Nous avons apprécié et codifié, récemment mesuré par un capteur digital, l'état de la vasomotricité périphérique cutanée. Nous avons également enregistré la température rectale et oesophagienne.

A partir de toutes ces mesures, nous avons calculé certains paramètres :

- l'index cardiaque : $IC = \frac{DC (l/mn)}{\text{surface corporelle}}$ l/mn/m² dont les valeurs normales varient de 2,2 à 3,2 l/mn/m²

La surface cutanée a été déterminée par un nomogramme établi selon la formule de DUBOIS et DUBOIS.

- l'index systolique : $IS = \frac{IC (l/mn/m)}{\text{fréquence cardiaque}}$ l/systole/m² dont les valeurs normales sont 0,028 - 0,040 l/sys/m²

- le travail systolique du ventricule gauche (indexé) :

TSVG = IS (TAmoy. - PVC) 13,5 gm/m² dont les valeurs normales varient entre 40 et 60 gm/m²

- les résistances périphériques totales :

$$RPT = \frac{(TAmoy. - PVC)}{DC} \times 60 \times 1,332$$
 dynes.s.cm⁵ où les valeurs théoriques normales varient entre 1200 et 1500 dynes.s.cm⁵

- le volume circulant théorique :

$$Vc : \frac{DC \times Tc}{60}$$
 en l où Tc est le temps de circulation mesuré en secondes.
Les valeurs normales théoriques varient de 1250 à 1500 l

Enfin, nous avons fait appel à la notion de compétence myocardique issue de la loi de STARLING, en comparant le travail systolique du ventricule gauche en gm/m² en ordonnée et la pression veineuse centrale en mm Hg que l'on assimile à la pression télédiastolique du ventricule gauche en abscisse. Cette relation, travail systolique du ventricule gauche-pression télédiastolique, portée en coordonnées semi logarithmiques permet de délimiter trois zones théoriques séparées par deux diagonales et qui représentent :

- une zone I de bonne compétence myocardique,
- une zone II de compétence moyenne, insuffisante, intermédiaire avec
- une zone III correspondant à une fonction ventriculaire très insuffisante.

Les modifications du volume et de pression télédiastolique ventriculaires déterminent un point sur la courbe de fonction qui correspond à la performance du ventricule gauche selon la loi de Franck STARLING. Ainsi le passage d'une zone à l'autre dans le sens de l'amélioration de la fonction ventriculaire se fait par une augmentation du rapport travail myocardique. pression télédiastolique.

Nous avons effectué sur chaque patient une dizaine de mesures de débit cardiaque comportant une mesure initiale avec un minimum de thérapeutique, des mesures consécutives à chaque modification du traitement, une mesure de contrôle quand cela était possible. Chaque résultat relevé est la moyenne de deux ou trois mesures obtenues successivement.

Enfin, toutes nos études ont été complétées dans l'immédiat par des mesures des gaz du sang, du pH, des dosages d'acides lactique, pyruvique ; des ionogrammes sanguins et urinaires ; des recherches bactériologiques, si possible avant traitement antibiotique ; des bilans de coagulation ; des contrôles radiologiques.

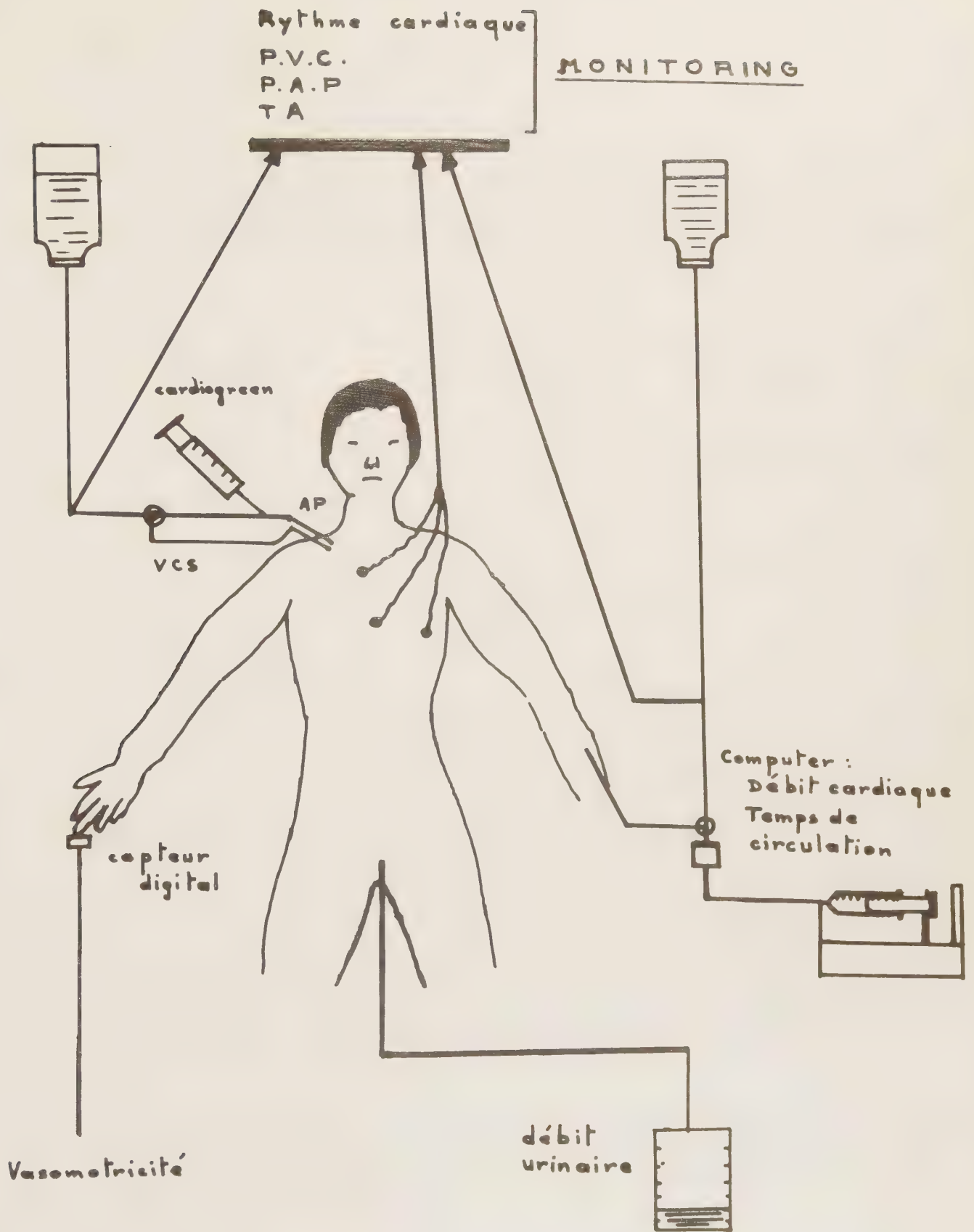
	Abréviations	FORMULE	Unités	Valeurs normales
INDEX CARDIAQUE	IC	$\frac{DC}{\text{Surface Corporelle}}$	l/min/m2	2,2 à 3,2
INDEX SYSTOLIQUE	IS	$\frac{IC (l / \text{min} / m^2)}{\text{Fréquence cardiaque / minute}}$	l/systole/m2	0,028 à 0,040
TRAVAIL SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE (indexé)	TSVG	IS (TA moy.- PVC) 13,5	gm/m2	40 à 60
RESISTANCES PERIPHERIQUES TOTALES	RPT	TA moy.- PVC) 60 x 1,332 $\frac{Q (l)}{Q \times Tc_{ir} (s)}$	dynes.sec.cm5	1.200 à 1.500
VOLUME CIRCULANT THEORIQUE	Vc		l	1.250 à 1.500

COMPETENCE MYOCARDIQUE -

I - Zone de compétence myocardique normale
II - Zone de compétence myocardique perturbée
III - Zone de compétence myocardique très insuffisante

TA et PVC sont en mm de Hg
DC est en l/ min
SC est en m2

The graph plots T.S.V.G. (Total Systolic Work) on the y-axis against P.V.C. (Pulmonary Vascular Capacity) on the x-axis. The y-axis has major ticks at 20, 40, 60, 100, and 150. The x-axis has major ticks at 2, 4, 6, 8, and 10. Three lines originate from the origin (0,0). The first line, labeled 'I', represents the normal zone. The second line, labeled 'II', represents the perturbed zone. The third line, labeled 'III', represents the severely insufficient zone. The lines are roughly at 45, 60, and 75 degrees from the x-axis.



INSTALLATION du MALADE

Obs. N° 1 - DUC ... P - 68 ans -

Malade ayant subi une anastomose oesophagogastrique pour cancer de l'oesophage. A son arrivée, il présente une température à 39° avec encombrement pulmonaire progressif. On constate une vasoconstriction périphérique avec oligoanurie. L'état hémodynamique initial est le suivant :

RC : 140 syst/ mn	TA : imprenable	PVC : 1 mm Hg
DC : 3,1 l/ mn	IC : 1,75 l/ m2/ mn	IS : 0,012 l/ syst
RPT : 2.000 dynes.sec.cm5	TDVG : 11,8 gm/ m2	

Du point de vue biologique :

Hémocultures : PNEUMOCOQUE - STREPTOCOQUE HEMOLYTIQUE - PYOCYANIQUE
PH : 7,36 RA : 17,5 mEq/ l
Acide lactique : 53,9 mg %
Acide pyruvique : 1,22 mg %
Prothrombine : 25 % - Fibrinogène : 4,30 g/l - Plaquettes : 56.000
Thromboébastogramme : hypocoagulabilité

La constatation d'une pression veineuse basse permet un essai de remplissage qui améliore progressivement la situation, mais on fait appel à la PHENTOLAMINE qui lève la vasoconstriction et entraîne une reprise de diurèse. La situation hémodynamique est alors satisfaisante : TA = 160 mm Hg - PVC = 2 mm Hg - DC = 6 l. Quelques heures plus tard le malade présente un épisode de frissons avec réapparition d'un état hémodynamique précaire : troubles du rythme, bradycardie avec extra systoles nodales. Cet état réagit à l'association ISOPRENALINE + GLUCAGON et la TA remonte à 100 mm Hg avec DC : 5,8 l et PVC : 6 mm Hg sous respirateur.

Cinq heures plus tard survient un arrêt cardiaque après une chute progressive du pouls et de la tension. La nécropsie révélera le point de départ de cette septicémie : lachage de sutures au niveau de l'anastomose oesogastrique à la face antérieure.

Obs. N° 2 - DUF ... U - 61 ans -

Sujet admis dans le service pour un épisode dyspnéique chez un insuffisant cardiaque qui présente dans ces antécédents un tétanos, une bronchite

chronique, une cirrhose, un prostatisme. Vingt quatre heures après son entrée se produit un collapsus cardiovasculaire avec hyperthermie à 40° qui résiste à 500 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et aux tonicardiaques. On constate une vasoconstriction périphérique ainsi qu'une anurie.

Les données hémodynamiques sont alors :

RC : syst/mn	TA : mm Hg	PVC : 18 mm Hg
DC : 1,3 l/ mn	IC : 0,6 l/ m ² / mn	IS : 0,007 l/ syst
RPT : 3.200 dynes.sec.cm ⁵	TSVG : 6,9 gm/ m ²	

Données biologiques :

Les hémocultures aérobies et anaérobies ont donné lieu à la pousse d'un staphylocoque pathogène.

PH : 7,07 RA : 7,5 mEq/ l
 Acide lactique : 47 mg %
 Le taux de prothrombine est à 25 %

Cet état de choc est traité sous contrôle hémodynamique avec du GLUCAGON dont on espère le pouvoir inotrope positif, l'ISOPRENALINE pour son effet sur les résistances périphériques qu'elle abaisse, la PHENTOLAMINE pour son action vasodilatatrice qui, une dizaine de minutes après son injection, entraîne une recoloration des extrémités et de la face avec augmentation de la température locale et amélioration de l'état de conscience. Au bout de 3 heures de traitement, le tableau hémodynamique s'est trouvé considérablement modifié :

RC : 90 syst/ mn	TA : 100/60 mm Hg	PVC : 12 mm Hg
DC : 6 l/ mn	IC : 4 l/ m ² / mn	IC : 0,039 l/ syst
RPT : 560 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 31,5 gm/ m ²	

Obs. N° 3 - LOS ... A - 65 ans -

Admise dans le service pour collapsus d'origine indéterminé. Cette malade est soignée depuis cinq ans pour polyarthrite chronique évolutive par les corticoïdes. A son entrée, elle est consciente, avec une température à 38° accompagnée de frissons et de polypnée. La sonde ne ramène pas d'urine. Il n'y a pas de vasoconstriction périphérique mais les extrémités sont froides. L'examen complet de la malade découvre un abcès de la fesse gauche.

Le tableau hémodynamique à l'entrée est le suivant :

RC : 145 syst/ mn	TA : 40 mm Hg	PVC : 2 mm Hg
DC : 3,3 l	IC : 1,9 l/ m ² / mn	IS : 0,013 l/ m ² / syst
RPT : 1.100 dynes.sec.cm ⁵	TSVG : 7,89 gm/ m ²	

Du point de vue biologique :

Les cinq hémocultures pratiquées montrent la pousse d'un staphylocoque doré pathogène.		
PH : 7,15	RA : 19,5 mEq/ l	
Prothrombine : 70 % - Fibrinogène : 6,2 g - Plaquette : 29.000		

Le traitement a été effectué sous contrôle hémodynamique. En même temps qu'une alcalinisation est obtenue avec deux flacons de THAM, le remplissage vasculaire par du sang élève rapidement la PVC alors que la TA ne varie pas et que la pression dans l'artère pulmonaire est augmentée de 8 à 25 mm Hg de moyenne.

L'ouabaine et les corticoides sont ensuite utilisés et l'on est obligé de constater leur inefficacité.

On passe ensuite à l'association ISOPRENALINE + GLUCAGON qui s'avère active :

TA : 90 mm Hg	PVC : 20 mm Hg	P.AP : 25 mm Hg
DC : 6,2 l	IC : 4,1 l/m ² /mn	IS : 0,034 l/m ² / syst
TDVG : 33,75 gm/ m ²		

La malade est décédée le lendemain après avoir conservé une TA entre 70 et 90 mm Hg, une PVC entre 10 et 15 mm Hg sous ISOPRENALINE. La mort est survenue sur un trouble du rythme du type tachycardie ventriculaire puis fibrillation.

Obs. N° 4 - MAR ... A - 40 ans -

Sujet qui a présenté des douleurs au niveau de la cuisse droite avec chaleur locale, dilatation veineuse superficielle. Le lendemain un clocher fébrile à 40°, avec frissons, accompagne un ictère cutanéomuqueux. L'abdomen est douloureux de façon diffuse. Le patient est alors anurique. La TA chute à 55 mm Hg.

Les données hémodynamiques sont les suivantes :

RC : 100 syst/ mn	TA : 70/45 mm Hg	PVC : 7,5 mm Hg
DC : 2,8 l/ mn	IC : 1,7 l/ m2/ mn	IC : 0,015 l/m2/ syst
RPT : 1.200	TSVG : 10,6 gm/ m2	

Examens biologiques :

Les hémocultures aérobies et anaérobies ont donné lieu au développement d'un STREPTOCOQUE HEMOLYTIQUE appartenant au groupe A de LANCEFIELD.

PH : 7,36	RA : 13 mEq/ l	
Prothrombine : 49 %	K : 5,5 mEq/ l	Urée : 1,72 g

Le traitement sous contrôle hémodynamique a comporté l'administration d'une dose trop faible de corticoïdes qui n'a pas apporté de grandes modifications tant hémodynamiques que cliniques. Le remplissage avec administration d'ISOPRENALINE a permis d'améliorer les conditions de vascularisation ; ainsi, en 2 heures de traitement, on constate une amélioration clinique qui se caractérise par des extrémités chaudes et une reprise de diurèse.

Les paramètres hémodynamiques sont alors :

RC : 130 syst/ mn	TA : 105/35 mmHg	PVC : 2 mm Hg
DC : 7,250 l/ mn	IC : 4,5 l/ m2	IS : 0,034 l/ m2/ syst
RPT : 722 dynes.sec.cm5	TSVG : 32,6 gm/ m2	

Après cette amélioration, le sujet subit une exploration chirurgicale qui révèle une suffusion purulente diffuse de toute la cuisse. Trois heures après l'anurie se réinstalle, l'E.C.G. montre un tracé d'hyperkaliémie, le malade est cyanosé, la tension chute progressivement et le sujet meurt une dizaine d'heures après en insuffisance rénale aigüe malgré une intense réanimation.

Obs. N° 5 - SAN ... S - 16 ans -

Malade envoyé pour méningite purulente qui s'est d'abord manifestée par une fièvre à 40° avec vomissements, céphalées puis 24 heures plus tard, par des troubles de conscience et un tableau de choc important avec vasoconstriction périphérique majeure, le capteur digital étant à zéro, et

anurie. Le patient avait reçu auparavant de l'ARAMINE et de la NEOSYNEPHRINE.

Les paramètres hémodynamiques sont :

RC : 100 syst/ mn	TA : 60/40 mm Hg	PVC : 10 mm Hg
DC : 1,600 l/mn	IC : 0,9 l/m ²	IS : 0,008 l/m ² / syst
RPT : 2.500 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 5,4 gm/ m ²	

Examens biologiques :

Les hémocultures ont révélé la pousse d'un STREPTOCOQUE.

PH : 7,40	RA : 17 mEq/ l
Acide lactique : 17,9 mg %	
Plaquettes : 85.000	Fibrinogène : 4,75 g %
Prothrombine : 49 %	Thromboelastogramme hypocoagulable

Ainsi, il y avait une insuffisance myocardique intense, les pressions ventriculaires droites étant à 25/ 15 mm Hg avec un débit cardiaque très bas. A cet état de choc s'associaient des tâches purpuriques au niveau des membres inférieurs et au niveau des mains traduisant une coagulation intravasculaire disséminée.

L'arrêt des thérapeutiques vasoconstrictrices qu'il avait reçues et la mise sous ISOPRENALINE avec alcalinisation ont entraîné une amélioration considérable de cet état de choc. La pression artérielle est à 95/40 mm Hg, la PCV : 2,5 mm Hg et le résidu post systolique du ventricule droit à 8 mm Hg malgré une tachycardie à 130. Le débit cardiaque atteint 12 l/mn, la diurèse reprend tandis que la vasoconstriction périphérique disparaît.

Les jours suivants, l'état cardiovasculaire n'a pas posé de problèmes ; on a simplement continué les doses filées d'ISOPRENALINE pendant 48 heures, le purpura ne s'est pas étendu, mais l'azotémie s'est élevée à 1,38 g. Cette insuffisance rénale rapidement régressive est le fait d'un rein de choc et peut être de la C.I.D. car les bilans de coagulation successifs ont montré la persistance d'une thrombopénie et une chute de la prothrombine entre 40 et 50 %.

Obs. N° 6 - ALO ... O - 32 ans -

Malade qui a présenté il y a 15 jours un malaise général avec température après un avortement provoqué. Malgré un traitement antibiotique majeur KEFLIN - GENTALLINE, la température persiste à 39°.

Ce matin on pratique un curetage à la suite de quoi la température atteint 40° 3, la tension chute à 70 mm Hg avec tachycardie à 140. La diurèse est également diminuée et devient nulle à son entrée dans le service. La conscience est normale, cependant on note une discrète agitation. Pas de vasoconstriction périphérique.

Bilan hémodynamique initial :

RC : 150 syst/ mn	TA : 75/40 mm Hg	PVC : 6 mm Hg
DC : 7 l/ mn	IC : 4,8 l/ m2/ mn	IS : 0,050 l/m2/ syst
RPT : 500 dynes,sec.cm5	TDVG : 22 gm/m2	

Bilan biologique :

Les hémocultures montrent la pousse d'E. COLI de même que les prélèvements vaginaux.

PH : 7,45	Acide lactique : 19,6 mg %	Acide pyruvique : 1,22 mg %
Prothrombine : 34 %	Fibrinogène : 1,6 g	Plaquettes : 17.000
Produits de dégradation de la fibrine élevés.		

A priori, il s'agit d'une insuffisance cardiaque relative par hyperkinésie myocardique avec vasodilatation et hypervolémie thérapeutique (Hite = 30 % Protéines totales = 53 - OSM = 280). Le glucagon seul remonte peu la tension et le débit cardiaque. L'association ISOPRENALINE - GLUCAGON permet d'obtenir une TA à 105/ 40 mm Hg avec PVC = + 2 mm Hg et DC = 11 l/mn. La diurèse reprend progressivement ; on l'accélère avec le LASILIX. L'arrêt de la perfusion d'ISOPRENALINE + GLUCAGON entraîne très rapidement une chute de la TA et une remontée de la PVC avec retour aux paramètres initiaux, ce qui confirme l'insuffisance myocardique à laquelle est associée une vasodilatation.

La poursuite de l'administration d'ISOPRENALINE et de GLUCAGON à la pompe, à débit constant, (3 ampoules ISUPREL + 12 ampoules GLUCAGON en 6 heures) maintient une TA 110/ 60 mm Hg - RC = 105 à 115 syst/ mn - PVC = + 3 mm Hg et la diurèse est maintenue.

L'évolution est favorable mais il faut noter une CIVD certaine biologiquement en l'absence d'hémorragie (plaquettes = 17.000, produits de dégradation de la fibrine très élevés). Il existe également un équivalent mineur du poumon de choc avec un retentissement minime sur l'hématose : PO2 = 50 mm Hg chez une malade de 30 ans avec des troubles pulmonaires. Enfin la septicémie s'est également compliquée d'une insuffisance rénale à diurèse conservée avec effondrement de l'urée urinaire (3 g/litre) et élévation de l'azotémie jusqu'à 1 g 20.

Obs. N° 7 - AND ... S - 44 ans -

Malade travaillant en présence de détergents alcalins qui présente à son entrée dans le service un tableau d'hépatonéphrite avec ictère et hépatomégalie douloureuse. Le patient est agité, polypnéique, présente des myalgies. Une scène fébrile avec diarrhée a précédé de quelques jours l'état de choc actuel.

Le tableau hémodynamique initial est le suivant :

RC : 180 syst/ mn	TA : 75/35 mm Hg	PVC : 2 mm Hg
DC : 4 l	IC : 2,2 l/ m2/mn	IS : 0,022 l/m2/ syst
RPT : 760 dynes.sec.cm5	TDVG : 11,8 gm/m2	

Biologie :

PH : 7,34	RA : 18 mEq/ l
Acide Lactique : 37,6 mg %	Acide pyruvique : 1,8 mg %
Prothrombine : 32 %	Fibrinogène : 0,40 g
Plaquettes : 42.500	
Leucopénie à 600 leucocytes	

Huit hémocultures ont donné lieu au développement d'un PYOCYANIQUE. Ainsi, il s'agit d'une infection sévère développée à la faveur d'une agranulocytose toxique antérieure dont le point de départ pleuro pulmonaire est découverte à la nécropsie. Le remplissage, les diverses substances pharmacologiques, en particulier l'ISOPRENALINE, n'ont pas contribué à relever cet état de choc qui est resté longtemps sans vasoconstriction périphérique et avec une défaillance myocardique importante. Le déchoquage est incomplet et le sujet meurt 18 heures après le contrôle hémodynamique.

Obs. N° 8 - BER ... T - 35 ans -

Hospitalisée pour état de choc post abortum avec gangrène de l'utérus. Le tableau clinique associe une polypnée, une agitation importante, une température à 40°, des myalgies, une vasoconstriction périphérique. La diurèse est conservée.

Les paramètres hémodynamiques initiaux sont alors :

RC : 120 syst/mn	TA : 70/55 mm Hg	PVC : 7,5 mm Hg
DC : 5,2 l/ mn	IC : 3,2 l/ m2/mn	IS : 0,026 l/m2/ syst
RPT : 884 dynes.sec.cm5	TDVG : 22,8 gm/m2	

Biologie :

Les hémocultures répétées ont donné lieu à la pousse d'E. COLI.

PH : 7,35

RA : 16 mEq/l

Prothrombine : 26 %

La thérapeutique associe ISOPRENALINE et remplissage sous contrôle des divers paramètres hémodynamiques. Cette association améliore le DC qui passe à 6,5 l au prix d'une tachycardie avec extra systoles ventriculaires. Le travail myocardique est amélioré, la vasoconstriction est levée, la diurèse persiste.

L'évolution donne lieu au développement d'une insuffisance rénale mixte qui nécessite deux épurations extra rénales. La guérison de la septicémie est obtenue en 3 semaines.

Obs. N° 9 - BRU ... R - 68 ans -

Patiente de 68 ans qui arrive dans le service dans un état comateux, avec des suppurations cutanées multiples, température à 40° , polypnée et hémorragies digestives.

La vasoconstriction cutanée est majeure, la diurèse est nulle. Les hémocultures montrent la pousse d'un PYOCYANIQUE.

Bilan hémodynamique :

RC : 100

TA : imprenable

PVC : 0 mm Hg

DC : 4,8 l/mn

IC : 2,7 l/m2/mn

IS : 0,024 l/m2/syst

RPT : 100 dynes.sec.cm5

TDVG : 13,1 gm/m2

Le traitement sous contrôle des paramètres hémodynamiques a consisté en une alcalinisation, une levée de la vasoconstriction par la PHENTOLAMINE, une amélioration de la compétence myocardique par ISOPRENALINE et un remplissage pour compenser les fuites digestives.

L'amélioration fut transitoire, une vomito negro aggravant par ailleurs le tableau clinique. La malade meurt quelques heures après en collapsus.

Obs. N° 10 - CHA ... T - 38 ans -

Malade opéré d'une tumeur bénigne du 2ème duodénum nécessitant une resection et un abouchement latéro latéral d'une anse grêle. Le lendemain apparaît une hyperthermie à 39° puis à 38° les cinq jours suivants ; brutalement, on assiste à une chute tensionnelle à 70 mm Hg avec clocher

thermique de nouveau 39° accompagné de frissons, les extrémités sont froides, la diurèse est conservée. Le patient est agité, polypnéique et souffre de myalgies. La température continue à s'élever à 40° - 41°. On constate de grosses fuites hydriques par la sonde gastrique.

Bilan hémodynamique initial :

RC : 160 syst/mn	TA : 75/50 mm Hg	PVC : 1 mm Hg
DC : 2 l/mn	IC : 1,2 l/m ² /mn	IS : 0,007 l/m ² /syst
RPT : 2400 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 6,07 gm/m ²	

Les hémocultures ont montré la pousse d'un bacille PYOCYANIQUE :

PH : 7,47	RA : 15,5	Acide lactique : 50 mg %
Prothrombine : 70 %	Fibrinogène : 4,70 g	
Plaquettes : 240.000		

Le traitement à la suite du bilan hémodynamique constitué par l'association de remplissage et de tonocardiaques a abouti en sept heures à une amélioration clinique et hémodynamique.

RC : 130 syst/mn	TA : 105/ 60 mm Hg	PVC : 0 mm Hg
DC : 4,2 l/mn	IC : 2,6 l/m ² /mn	IS : 0,017 l/m ² /syst
RPT : 1300 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 20 gm/m ²	

L'évolution immédiate du choc a été favorable, permettant une réintervention chirurgicale.

Obs. n° 11 - DIB ... O - 47 ans -

Choc survenu quelques jours après une prothèse de hanche chez une malade cirrhotique qui présente une nouvelle décompensation associée à un état de choc.

A l'entrée, la TA reste basse : 65 mm Hg, la température à 37° 5 avec obnubilation et polypnée. Poussée ictéro ascitique et oligurie (300 cc/g heure).

Bilan hémodynamique initial :

RC : 105	TA : 65/38 mm Hg	PVC : 6,5 mm Hg
DC : 6,2 l/mn	IC : 3,8 l/m ² /mn	IS : 0,060 l/m ² /syst
RPT : 420 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 30,7 gm/m ²	

Biologie :

PH : 7,30	RA : 15 mEq/l	Lactacidémie : 57,20 mg
Prothrombine : 40 %	Plaquettes : 5.000	Pyruvicémie : 2,52 mg
Hypocoagulabilité :	Fibrinogène : 2,8 g	

Trois hémocultures aérobies et anaérobies ont donné lieu au développement d'E. COLI.

Avant le contrôle hémodynamique la patiente avait reçu 4500 cc de perfusion en 24 h., le traitement après contrôle des divers paramètres a comporté 20 mg de GLUCAGON et 500 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone sans grande variation de l'état initial. L'ISOPROPYLNORADRENALINE employée seule a amélioré le débit cardiaque (8 l), au prix d'une tachycardie à 150 avec extrasystoles ventriculaires. L'association ISOPRENALINE GLUCAGON administrée à doses filées par une pompe à débit constant a permis de réduire ces troubles du rythme en conservant et en augmentant même le débit cardiaque (10,250 l), l'index cardiaque (6,2) avec un rythme cardiaque à 130. Cette amélioration s'est traduite par une reprise de diurèse : 175 cc/h.

Le tableau hémodynamique est alors le suivant :

RC : 130	TA : 80/30 mm Hg	PVC : 3,5 mm Hg
DC : 10,250 l/mn	IC : 6,2 l/m ² /mn	IS : 0,080 l/m ² /syst.
RPT : 330 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 48,6 gm/ m ²	

Malheureusement la malade a présenté 24 heures après des hémorragies digestives importantes en relation avec sa cirrhose et également des troubles de la coagulation dus au choc (plaquettes à 64.000). Le décès est survenu peu après.

La vérification anatomique a montré :

- une cirrhose importante avec foie clouté,
- des hémorragies diffuses au niveau du péritoine, de la muqueuse gastrique, du muscle myocardique,
- une hydronéphrose droite avec une énorme quantité d'urine purulente.

Cette malade cirrhotique a donc présenté dans les suites opératoires une décompensation ascitique de sa cirrhose, associée à une septicémie à COLI, à point de départ urinaire.

Obs. n° 12 - KAT ... R - 48 ans -

Malade cirrhotique ayant des antécédents tuberculeux est admise dans le service pour état de choc associé à un tableau méningé.

La patiente se présente dans un tableau qui réunit hyperthermie à 40°, céphalées, vomissements, agitation, convulsions. L'état de choc persistant, une diurèse à 200 cc/ 24 h. contraste avec l'absence de vasoconstriction périphérique, les téguments étant même chauds et rouges au niveau de la face.

Ainsi, il s'agit d'une septicémie à E COLI avec méningite à forme comateuse gravissime.

La nécropsie révélera une dissémination hématogène majeure : rate "septique" avec rupture hémorragique. Lésions septicémiques avec abcès multiples au niveau des deux reins, ces lésions s'accompagnent d'une multitude d'infiltrats leucocytaires et de micro abcès parfois localisés autour des vaisseaux.

Les données hémodynamiques initiales sont :

RC : 120 syst/mn	TA : 90/40 mm Hg	PVC : 10 mm Hg
DC : 7 l	IC : 3,8 l/m ² /mn	IS : 0,031 l/m ² /syst.
RPT : 500 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 16,7 gm/m ²	

Biologie :

PH : 7,26	RA : 28 mEq/l
Prothrombine : 54 %	Plaquettes : 15.000
Hypercoagulabilité globale.	

Les hémocultures aérobies et anaérobies répétées ont donné lieu à la pousse d'E. COLI. On retrouve le même germe dans les urines, dans le L.C.R. Sous contrôle hémodynamique on administre de l'ISOPROPYL-NORADRENALINE qui a pour effet surtout d'augmenter le débit cardiaque par amélioration de la compétence myocardique. En effet, en une heure trente, le tableau hémodynamique est le suivant :

RC : 130	TA : 90/25 mm Hg	PVC : 5 mm Hg
DC : 10 l/mn	IC : 5,4 l/m ² /mn	IS : 0,041 l/m ² /syst.
RPT : 360 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 27,6 gm/m ²	

On constate une reprise de la diurèse.

La malade est décédée d'un choc hémorragique d'origine digestive que favorisait une hypocoagulabilité globale.

Obs. n° 13 - RAH ... L - 60 ans -

Malade qui présente dans les suites d'une pneumopathie une température à 39° avec frissons, myalgies, vasoconstriction périphérique, sueurs, agitation, une pression artérielle chiffrée à 60 mm Hg, un pouls à 140 filant. Ce tableau s'accompagne de vomissements liquides brunâtres. Placé sous monitoring hémodynamique on relève les valeurs initiales suivantes :

RC : 138 syst/mn	TA : 70/40 mm Hg	TVC : 0 mm Hg
DC : 4,4 l/mn	IC : 2,5 l/m ² /mn	IS : 0,017 l/m ² /syst.
RPT : 836 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 10,3 gm/m ²	La diurèse est nulle.

Biologie :

PH : 7,50	RA : 21,5 mEq/l
Quatre hémocultures sur cinq ont montré la pousse de KLEBSIELLA.	

Devant ce tableau hémodynamique de choc avec DC conservé, PVC basse et VC périphérique modérée, nous avons procédé à un remplissage vasculaire avec du DEXTRAN, du liquide de RINGER, du PLASMAGEL. L'amélioration s'est manifestée par un débit cardiaque à 9 l, un IC à 5,4, un IS 0,044, un TDVG 40 gm/m² avec reprise de diurèse 125 cc/ heure, amélioration de la circulation périphérique.

Le choc à point de départ pulmonaire chez un malade cirrhotique (on ne peut éliminer une septicémie à point de départ portal) a été finalement responsable du décès dans les 24 heures.

Obs. N° 14 - RAN ... E - 36 ans -

Malade admise dans le service en état de choc après curetage à la suite d'un avortement provoqué datant de 4 jours. Les débris placentaires sont infectés et la rétention est à l'origine d'une bactériémie.

La température est à 41°, la TA reste basse à 40 mm Hg malgré 4 flacons de plasma et un de sang.

Cliniquement, on constate une vasodilatation périphérique avec érythrose du visage, une somnolence, des vomissements bilieux répétés. L'anurie complète est constatée dès l'entrée.

Le bilan hémodynamique initial est le suivant :

RC : 100	TA : 60/40 mm Hg	PVC : 7,5 mm Hg
DC : 5,900 l/mn	IC : 3,6 l/m ² /mn	IS : 0,036 l/m ² /syst.
RPT : 490 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 17,7 gm/m ²	

Au point de vue biologique :

PH : 7,36	RA : 19,5 mEq/l	Acide lactique : 41,2 mg %
Plaquettes abaissées	Fibrinogène : 3,5 g/l	Acide pyruvique : 2,90 mg %
Produits de dégradation de la fibrine élevés		
Hémocultures ont montré la pousse d'E. COLI - Prélèvement vaginal : E. COLI		
La radio pulmonaire a un aspect de poumon de choc.		

L'étude hémodynamique a montré que cette malade présentait initialement un débit cardiaque conservé avec une pression artérielle basse. Une épreuve de surcharge volémique par 500 ml de sérum glucosé met en évidence l'insuffisance myocardique (PVC entre 15 et 20 mm Hg, débit cardiaque inchangé ou légèrement diminué et TA non modifiée). La perfusion d'ISOPRENALINE entraîne très rapidement des extra systoles très nombreuses, polymorphes se groupant parfois en salves de tachycardie ventriculaire. On décide de passer alors à l'association GLUCAGON - ISOPRENALINE qui s'avère efficace dans la proportion de 3 ISUPREL et 10 GLUCAGON avec un débit à la pompe de HARWARD de 11 ml/ heure. Il n'existe pas d'importante vasoconstriction périphérique mais la malade reste anurique (10 cc/ heure). On décide après le LASILIX d'utiliser la PHENTOLAMINE et l'HEPARINE.

On pratique une perfusion de 10 ampoules de PHENTOLAMINE dans 50 ml de GLUCOSE à un débit 5,5 ml/ minute. On constate alors une reprise de la diurèse alors que la TA monte à 100 mm Hg et la PVC baisse enfin. Ceci laisserait supposer que malgré l'aspect des extrémités, il existait néanmoins une vasoconstriction viscérale et non pas une nécrose corticale rénale comme on pourrait le redouter. A la fin du contrôle hémodynamique les paramètres sont les suivants :

RC : 90	TA : 90/45 mm Hg	PVC : + 12 mm Hg
DC : 8 l/ mn	IC : 5 l/ m ² / mn	IS : 0,055 l/m ² / syst.
RPT : 365 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 28,2 gm/m ²	

L'évolution a montré que la reprise de diurèse n'était pas suffisante malgré un traitement à la DOPAMINE que nous avons instauré pour son effet tonicardiaque et vasodilatateur rénal. Seules quatre épurations extra-rénales ont permis d'attendre une diurèse qui a repris dix jours après (3 l/ 24 heures).

Un processus de CIVD a été décelé biologiquement bien que les risques cliniques n'aient pas été manifestes.

Obs. n° 15 - CER ... R - 53 ans -

Sujet qui présentait depuis 8 jours des vomissements avec diarrhée sur un tableau douloureux abdominal. A son arrivée au service d'urgence chirurgicale la pression artérielle est à 70 mm Hg. L'intervention révèle un appendice suppuré. Dans la nuit, quelques heures après l'intervention se manifeste un état de choc majeur avec TA 40 mm Hg, vasoconstriction périphérique importante, l'artère radiale n'est pas perçue, oligoanurie : 100 cc de diurèse en 12 heures. Le patient est comateux.

Les mesures hémodynamiques initiales sont alors :

RC : 100 syst/mn	TA : 65/40 mm Hg	PVC : 13 mm Hg
DC : 2,8 l/mn	IC : 1,6 l/m ² /mn	IS : 0,016 l/m ² /syst
RPT : 900 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 9,1 gm/m ²	

La diurèse est nulle.

Les mesures biologiques sont à ce moment là :

pH : 6,95	RA : 12 mEq/ l
-----------	----------------

Le traitement sous monitoring a consisté à améliorer la fonction myocardique et à diminuer la vasoconstriction périphérique. Nous avons administré successivement de l'ISOPRENALINE et de la PHENTOLAMINE qui ont engendré une augmentation du DC à 6 l/mn avec IC = 3,4 l/m²/mn et IS = 0,037 l/m²/syst tandis que les RPT tombaient à 400. Cliniquement, nous avons constaté une reprise de diurèse, un réchauffement cutané. Cet état a persisté quelques heures mais le malade est décédé une dizaine d'heures plus tard.

Obs. n° 16 - GAY ... N - 71 ans -

Etat de choc survenu 12 heures après une résection intestinale étendue pour infarctus iléo mésentérique. Ce sujet présente un terrain vasculaire chargé avec des antécédents cérébraux et coronariens.

A son entrée le sujet présente une température à 39 °, une cyanose des extrémités, une polypnée, une tension artérielle à 65 mm Hg, un pouls à 100 avec arythmie complète par fibrillation auriculaire.

Les premières données hémodynamiques montrent :

RC : 140 syst/mn	TA : 50/25 mm Hg	PVC : + 4 mm Hg
DC : 2 l/mn	IC : 1,07 l/m ² /mn	IS : 0,013 l/m ² /syst
RPT : 1600 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 3,07 g/l	

Sur le plan biologique :

pH : 7,53	RA : 29 mEq/l	Acide Lactique : 164mg %
Prothrombine : 36 %	Plaquettes : 90.000	Acide pyruvique : 7,31 mg %
Fibrinogène : 4,72 g		

Il est très probable que compte tenu du contexte étiologique qu'il s'agisse d'un choc à germes Gram négatif.

La thérapeutique a consisté à apporter surtout de gros volumes liquidiens compte tenu des fuites importantes, d'alcaliniser le malade, et d'améliorer sa fonction cardiaque par ISOPRENALINE + CEDILANIDE.

La réaction fut lente et peu intense ; le malade est décédé en état de choc demeurant encore hypovolémique malgré les 8 litres perfusés en 48 heures, les pertes s'élevant à 5 l. environ. La PVC est restée relativement basse.

Obs. n° 17 - LAN ... Y - 21 ans -

Malade qui a brutalement présenté une hyperthermie à 41° avec vomissements, purpura et cyanose, accompagné d'un état de choc.

A l'entrée, le sujet est conscient et présente un tableau de purpura fulminans ; en effet, des tâches purpuriques siègent au visage, sur les pommettes, les oreilles, aux membres supérieurs, aux jambes et aux pieds essentiellement.

La vasoconstriction périphérique est majeure avec absence de circulation capillaire au niveau des mains et des pieds ; on constate une ischémie de type thrombose aigüe au niveau d'un bras.

Mis sous monitoring hémodynamique, les données initiales sont les suivantes :

RC : 115 syst/mn	TA : 60/25 mm Hg	PVC : + 1/2 mm Hg
DC : 2 l/mn	IC : 1,2 l/m2/mn	IS : 0,010 l/m2/syst
RPT : 1400 dynes.sec.cm5	TDVG : 4,7 gm/m2	
La diurèse est nulle.		

Données biologiques :

pH : 7,29	RA : 12 mEq/l
Prothrombine : 20 %	Fibrinogène : 1 g
Plaquettes : 20.000	

Les hémocultures n'ont pas montré la pousse de germes, le malade ayant reçu des antibiotiques auparavant.

La thérapeutique a assuré une alcalinisation par du THAM, levé la vasoconstriction par la Phentolamine, augmenté la volémie par un remplissage vasculaire avec du sang et du glucosé, amélioré la fonction myocardique par de l'ISOPRENALINE.

Les paramètres hémodynamiques ont été améliorés en effet le DC a atteint 8 l/mn avec un IC à 4,5 l/m²/mn, un IS à 0,040 tandis que la compétence myocardique atteignait 22 gm/m². Cliniquement la vasoconstriction périphérique a été levée mais l'anurie persiste. Le pronostic a été grevé par l'apparition d'un vomito negro majeur.

Les manifestations de la coagulopathie de coagulation vasculaire disséminée étant importantes, elles ont été irréversibles, le malade décédant moins de 24 heures après le rétablissement de la circulation systémique.

Obs. N° 18 - MAR ... T - 28 ans -

Etat de choc qui est survenu moins de 24 heures après un avortement provoqué par eau savonneuse. La température est alors à 40° et la pression artérielle est imprenable, les urines sont rares 15 cc/ heure. Le traitement avant son entrée a consisté en un remplissage vasculaire 1 l 500, avec corticothérapie et ISOPRENALINE entraînant une tachycardie importante. L'antibiothérapie mise en route comportait PENICILLINE KEFLIN - GENTALLINE.

A l'entrée, la malade présente un état d'agitation, un ventre douloureux tendu, des myalgies, une vasodilatation cutanée.

Du point de vue hémodynamique :

RC : 90 syst/mn	TA : 65/40 mm Hg	PVC : + 10 mm Hg
DC : 1,900 l/mn	IC : 1,26 l/m ² /mn	IS : 0,015 l/m ² /syst
RPT : 1680 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 10,6 gm/m ²	

La mise sous monitoring hémodynamique confirme l'état de choc avec insuffisance myocardique.

Signes biologiques :

pH : 7,42	RA : 14,5 mEq/l	Acide lactique : 51,6 mg %
TPTH : 80 %	Fibrinogène : 3,80 g/l	Acide pyruvique : 1,43 mg %
Plaquettes : 170.000		

Les hémocultures n'ont pas poussé, la malade ayant reçu des antibiotiques.

Prélèvement vaginal a montré la présence d'E. COLI.

Le traitement sous contrôle hémodynamique a d'abord montré l'inefficacité de l'ouabaïne.

L'ISOPRENALINE est par contre très efficace mais seule entraîne de nombreuses extra systoles ventriculaires polymorphes. Associée au GLUCAGON, elle paraît mieux tolérée. Ainsi avec dans 250 cc de GLUCOSE dans lesquels nous avons ajouté 5 ampoules d'ISOPRENALINE et 5 ampoules de GLUCAGON, nous avons obtenu une normalisation de la TA à 110/50 mm de Hg avec une PVC qui tend vers zéro et un DC : 6 l/mn au prix d'une tachycardie modérée à 110 - 115 sans extra systoles ventriculaires.

Un débit à 20 gouttes/minute entraîne un DC : 8 l/mn mais une tachycardie à 120 - 125.

On maintient donc un débit constant de 15 gouttes/minute sinon la TA tombe à 80/40 en 10 minutes. L'état clinique s'améliore, la diurèse s'accroît pour atteindre 150 cc/ heure.

Trois jours après la malade va bien, la pression artérielle est stable à 10 mm Hg, la pression veineuse centrale 7 mm Hg, le rythme cardiaque à 75 et la diurèse est abondante.

Obs. N° 19 - MART ... S - 25 ans -

Malade envoyée dans le service pour état de choc dans les suites d'un avortement provoqué. Avant son arrivée des corticoïdes, du sang, un curetage, une laparotomie exploratrice n'ont pas amélioré son état.

A l'entrée elle se présente dans un état d'agitation extrême avec un oedème pulmonaire. La patiente est cyanosée, son état cutané est normal, la température est à 37°. La diurèse est conservée.

Bilan hémodynamique initial :

RC : 110 syst/mn	PA : 75/40 mm Hg	PVC : + 10 mm Hg
DC : 5 l/mn	IC : 3,03 l/m ² /mn	IS : 0,027 l/m ² /syst
RPT : 560 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 16,4 gm/m ²	

Bilan biologique :

pH : 7,37	RA : 24 mEq/ l
Prothrombine : 78 %	Fibrinogène : 5,17

Les germes n'ont pas poussé à l'hémoculture, la malade ayant reçu des antibiotiques depuis la veille.

Le traitement a consisté en une alcalinisation par du THAM et en une amélioration de l'hémodynamique systémique par l'association d'ISOPROPYLNORADRENALINE - GLUCAGON. La malade a bien réagi en augmentant son débit cardiaque, son index systolique, sa compétence myocardique en améliorant sa circulation cutanée en moins de deux heures.

Son état final était le suivant :

RC : 125 syst/mn	TA : 105/50	PVC : + 2
DC : 8,500 l	IC : 5,1 l/m ² /mn	IS : 0,040 l/m ² /syst
RPT : 590 dynes.sec.cm ⁵	TDVG : 35,5 gm/ m ²	Diurèse : 200 cc/heure

La malade est décédée 15 jours après de complications pulmonaires indépendantes du choc et de la bactériémie.

FIN

III - ETUDE ANALYTIQUE DE 19 CHOCS SEPTIQUES -

Nous avons pu retenir ces 19 observations, suffisamment complètes, parmi une cinquantaine de chocs septiques sur les 1.200 malades hospitalisés pendant un an dans le service de réanimation du Pr Ag. MOTIN. Les différents critères de sélection qui ont orienté les investigations vers l'exploration hémodynamique ont toujours été cliniques et étiologiques, les données bactériologiques n'étant significatives qu'après un délai de 24 à 48 heures et seulement dans la mesure où le malade n'avait pas reçu d'antibiothérapie efficace immédiatement avant.

I - DONNEES ETIOLOGIQUES -

1/ - Les circonstances de survenue

Dans sept de nos observations, il s'agissait d'affections de type médical dont deux à point de départ pleuro pulmonaire (Obs 7 - 13), deux à la suite d'infection urinaire (Obs 2 - 12), deux à la suite de méningite (Obs 5 - 17), enfin la dernière était une infection cutanée étendue (Obs 9).

Sept autres états de choc d'origine bactériémique se sont manifestés chez des sujets ayant subi des interventions chirurgicales. Ce sont assez souvent des interventions portant sur le tractus digestif et délabrantes. En effet, il s'agissait d'une dérivation oesophagienne pour cancer (Obs 1), d'une résection duodénale avec abouchement latéro latéral d'une anse grêle (Obs 10), d'une péritonite appendiculaire par lachage de suture (Obs 15), d'un infractus iléo mésentérique avec hémicolectomie (Obs 16).

Dans deux cas, nous avons décelé des abcès des parties molles comme point de départ du processus infectieux (Obs 4 - 5) et enfin, dans la dernière observation, il s'agissait d'un foyer infectieux sur une prothèse fémorale.

Les chocs survenant au cours des septicémies du post abortum ont été retrouvés cinq fois, avec dans un cas une pelvipéritonite (Obs 6 - 8 - 14 - 18 - 19). Deux fois l'état de choc semble avoir été déclenché par le curetage.

En somme cette analyse montre la multiplicité des affections en cause, le point de départ étant habituellement abdominal, gynécologique, urinaire ou pulmonaire. La chirurgie digestive majeure et le post abortum sont le plus souvent à l'origine de ces chocs dramatiques. Il faut également remarquer que la "septicémie du catheter" n'a jamais été mise en cause dans notre étude, aucune manifestation inflammatoire locale n'ayant attiré notre attention, la culture de ces catheters n'ayant pas montré la pousse de germes pathogènes.

2/ - Les circonstances favorisantes

Cette multiplicité des affections en cause ne permet pas d'individualiser des tranches d'âge plus particulièrement exposées à la survenue d'état de choc.

L'âge de nos patients va de 16 ans à 71 ans avec une valeur moyenne de 45 ans. Cependant si l'on rattache l'âge à l'origine de l'infection, il ressort que pour les chocs post abortum la tranche d'âge est homogène autour d'une valeur moyenne de 31 ans alors que pour les autres patients les âges sont dispersés avec une valeur moyenne de plus de 50 ans.

Le jeune âge ne mettant pas les sujets à l'abri de chocs septiques, il est cependant intéressant de noter qu'un certain nombre de circonstances favorissantes, sur ce petit lot de malades, sont quand même apparues. Quatre de nos patients présentaient une cirrhose éthylique à un stade avancé (Obs 2 - 11 - 12 - 13) dont une associée à une tuberculose ancienne ; deux insuffisances cardiaques ont été décelées (Obs 2 - 16) et un malade était un cancéreux cachectique (Obs 1). L'anamnèse a permis de savoir qu'un de nos malades avait un traitement cortisonique depuis cinq ans pour polyarthrite chronique évolutive, qui a certainement favorisé l'évolution de son abcès fessier (Obs 3). Enfin, les examens biologiques pratiqués nous ont permis de découvrir une agranulocytose probablement d'origine toxique (Obs 7).

3/ - Les germes en cause

Plusieurs variétés de germes sont en cause mais malheureusement des traitements antibiotiques antérieurs sont responsables d'un quart d'hémocultures négatives. Si les circonstances font supposer, dans ces cas d'hémocultures négatives, que la responsabilité du choc incombe a priori à des germes Gram négatif (péritonite purpura fulminans, septicémies post abortum), ceux-ci ayant été retrouvés dans les divers prélèvements, on peut alors individualiser 14 chocs septiques à germes Gram négatif et 5 à germes Gram positif, soit 73 % pour les premiers et 27 % pour les autres.

Cinq fois *ESCHERICHIA COLI* était responsable de la survenue du choc, quatre fois un *PYOCYANIQUE* a été mis en évidence dont un en association avec un *PNEUMOCOQUE*, enfin une fois ce fut une *KLEBSIELLA* responsable de la défaillance cardio vasculaire. Quant aux germes Gram positif, un staphylocoque pathogène a poussé deux fois, de même que le streptocoque, tandis qu'un pneumocoque a été isolé dans un cas.

4/ - Critères étiologiques de gravité

Intéressante est l'observation des délais entre le début de l'installation du choc et le traitement.

Dans les cinq cas où nous avons obtenu une guérison totale (Obs 5 - 6 - 8 - 14 - 18), on remarque que :

- dans un cas il s'agit d'affection médicale pure chez un sujet jeune, non porteur de tare pathologique, traité précocement.

Dans les quatre autres cas, ce sont des chocs septiques post abortum chez des femmes jeunes évidemment, non tarées.

- le délai entre l'installation du choc et le traitement a été dans tous les cas inférieur à 10 heures.

Inversement, dans les cas de décès en état de choc, la pathologie associée était souvent présente, la durée du choc était élevée, atteignant parfois 36 heures.

EN CONCLUSION -

Ces différentes constatations corroborent les données habituelles de la littérature. En effet, les circonstances de survenue du choc septique sont variées : affections médicales, chirurgicales, ou post abortum, la chirurgie abdominale semblant plus exposée à la dissémination bactériémique, associant souvent une hypovolémie par pertes hydriques ou sanguines.

Les chocs apparaissent à tout âge, mais sont favorisés par certaines affections ou traitements antérieurs. Les germes mis en cause se répartissent dans notre étude selon les données classiques ; les germes Gram négatif représentent la majorité des micro organismes en cause avec une prépondérance certaine pour l'E. COLI et le PYOCYANIQUE.

Quant au facteur temps il est certain que les sujets traités précocement présentent des chances de survie plus importantes, les désordres hémodynamiques n'ayant sans doute pas le temps de créer des modifications biologiques tissulaires irréversibles.

II - ETAT CLINIQUE INITIAL -

Il s'agit en fait de l'état clinique des malades à l'arrivée dans le service de réanimation, ce qui ne correspond pas au début de l'état de choc. Ainsi, tous les malades admis avaient déjà reçu des thérapeutiques variées qui comportaient dans la plupart des cas au moins des perfusions liquidiennes, parfois des médicaments vaso actifs, sans parler des antibiotiques que nous avons déjà évoqués. Un exemple est fourni par l'observation n° 9, septicémie à pyocyanique, avec état de choc évoluant depuis 36 heures au moins, malgré le traitement effectué et qui a dû à l'arrivée dans le service recevoir rapidement 1000 cc de solution macromoléculaire et 500 cc de sérum bicarbonaté à 42 % afin de remonter une tension artérielle totalement effondrée et corriger une acidose métabolique majeure (pH : 6,99).

Après avoir décrit succinctement l'état clinique qui a fait admettre les malades dans le service, nous rapporterons les paramètres hémodynamiques mesurés à l'entrée.

On peut ainsi distinguer cliniquement des signes évocateurs pratiquement constants : élévation de la température, état cutané chaud ou froid, modifications de la diurèse, plus ou moins fréquemment associés à d'autres symptômes rencontrés dans les chocs septiques.

1/ - Les signes évocateurs

Ils sont presque toujours réunis et associent des modifications thermiques, cutanées, cardiovasculaires et rénales.

OBSERVATIONS		HEMOCULTURES		CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES	
Numéros	Âges			Affections	Circonstances favorisantes
1 - DUC ... P 2 - DUF ... U 3 - LOS ... A 4 - MAR ... A 5 - SAN ... S 6 - ALO ... O 7 - AND ... S 8 - BER ... T 9 - BRU ... R 10 - CHA ... T 11 - DIB ... O 12 - KAT ... R 13 - RAH ... L 14 - RAN ... E 15 - CER ... R 16 - GAY ... N 17 - LAN ... Y 18 - MAR ... T 19 - MAR ... S	68 61 65 40 16 32 44 35 68 38 47 48 60 36 53 71 25 28 25	PNEUMOCOQUE + PYOCYANIQUE STAPHYLOCOQUE STAPHYLOCOQUE STREPTOCOQUE STREPTOCOQUE E. COLI PYOCYANIQUE E. COLI PYOCYANIQUE PYOCYANIQUE E. COLI E. COLI KLEBSIELLA E. COLI		Dérivation oesophagienne Infection urinaire Absès de la fesse Absès de la cuisse Méningite purulente Avortement provoqué Pleuronéumopathie Avortement provoqué Suppurations cutanées Siévanome duodénal opéré Prothèse fémorale Infection urinaire + méningite Pneumopathie Avortement provoqué Péritonite appendiculaire Infarctus mésentérique opéré Purpura fulminans Avortement provoqué Avortement provoqué	Cancer Cirrhose & insuffisance cardiaque Traitement corticoïde Agranulocytose Cirrhose Cirrhose Cirrhose Insuffisance cardiaque
CIRCONSTANCES VARIEES		(- médicales = 7 (- chirurgicales = 7 (- post abortum = 5		MULTIPLICITE DES AFFECTIONS (- Abdominales, gynécologiques, (urinaires, pulmonaires (- circonstances favorisantes	
14 Gram (-) ou supposés (5 hémocultures négatives) 5 Gram (+)					

a) - Les modifications de la courbe thermique

Précédée ou accompagnée de frissons, il s'agit d'une élévation thermique brutale qui demeure élevée en plateau dans la plupart des cas, parfois c'est un simple pic thermique qui régresse immédiatement (Obs 6 - 7) ou des clochers fébriles à répétition (Obs 10) qui persistent. Dans deux cas les malades étaient apyrétiques au moment où le choc septique s'est manifesté (Obs 11 - 19).

b) - Les modifications de l'aspect cutané

Ces variations de l'aspect de la peau, de la chaleur cutanée sont liées à des troubles circulatoires périphériques réalisant les deux tableaux classiques de "choc chaud" et de "choc froid". Dans notre étude 9 patients ont présenté une vasoconstriction cutanée nette parfois très impressionnante, dans deux cas (Obs 15 - 17), l'artère radiale mise à nue ne battait pas, était exsangue. Ce syndrome associait pâleur, refroidissement et cyanose des extrémités symptomatique du "choc froid".

Mais dans les 10 autres cas, soit il existait une vasodilatation manifeste avec une peau chaude, rosée, humide et une circulation veineuse superficielle développée (7 cas), soit l'état cutané était voisin de la normale, de toute façon sans vasoconstriction périphérique (3 cas).

Il faut alors remarquer que les 10 patients qui ne présentaient pas de vasoconstriction cutanée, mais plutôt des "chocs chauds" étaient tous porteurs (ou supposés) de septicémies à germes Gram négatif, alors que les germes Gram positif mis en évidence cinq fois, ont toujours été responsables d'une vasoconstriction cutanée majeure. Nous verrons dans l'étude analytique hémodynamique que ces observations cliniques sont superposables aux calculs de résistances vasculaires périphériques.

Si nous rapportons cet aspect cutané au délai écoulé entre le début du choc nous constatons que dans les cas de septicémies à germes Gram négatif les sujets en vasodilatation cutanée intense présentent des délais d'installation relativement courts :

- Obs n° 6 - délai de 7 heures
- Obs n° 11 - délai de 5 heures
- Obs n° 12 - délai de 6 heures
- Obs n° 14 - délai de 4 heures

Les autres états de chocs à Gram négatif vus plus tardivement (> 12 h) présentent un état cutané soit normal, soit une vasoconstriction périphérique. Ces constatations tendraient à confirmer l'existence d'une vasodilatation initiale dans les états de chocs à germes Gram négatif, suivie secondairement d'une vasoconstriction. Cette évolution n'est pas retrouvée avec les germes Gram positif qui entraîneraient, semble-t-il, d'emblée une vasoconstriction périphérique : Obs 1, délai de 3 heures.

c) - Les modifications cardiovasculaires

Classiquement, il existe une hypotension avec tachycardie et toutes nos observations rapportent une chute tensionnelle avec des chiffres de sys-

tolique, inférieurs à 80, parfois imprenable, lorsque l'état de choc s'est déclaré (ce qui ne correspond pas toujours à l'arrivée du malade dans le service). La tachycardie est toujours retrouvée supérieure à 90 - 100 battements par minute ; il ne semble pas exister de corrélation nette entre l'intensité de la chute tensionnelle et l'élévation de la fréquence cardiaque. Exemple : Observation 10 - TA 75/50 avec un rythme cardiaque à 160 et Observation 11 : TA 65/38 avec un rythme cardiaque à 105. De même il semble que la tachycardie est souvent beaucoup moins importante lorsqu'il existe une vasoconstriction que lorsque l'on a une vasodilatation ou un état normal : état hypercinétique ?

d) - Modifications de la diurèse

Considérée habituellement comme un signe de haute valeur les modifications de la diurèse ont été suivies avec attention. Dans onze cas une anurie totale persistante a été observée. Cette anurie fut précédée 7 fois d'une phase d'oligurie variant de 2 cc/ heure à 40 cc/ heure pendant des laps de temps de 8 heures (Obs 6) à 72 heures (Obs 7). Dans six observations la diurèse globale fut diminuée sans aller jusqu'à l'anurie complète. La diurèse a été conservée dans deux cas mais avec des phases d'oligoanurie en fonction de la pression artérielle (Obs 10 - 19).

La diurèse paraît être un critère évolutif essentiel, la durée de l'anurie faisant semble-t-il le pronostic du malade.

2/ - Les signes associés non évocateurs

Les manifestations les plus fréquentes que nous avons rencontrées sont :

a) - Les troubles de conscience

Tous nos malades sans exception ont présenté des manifestations psychiques à des degrés variables. La plupart ont été agités avec une désorientation temporospatiale (13 observations), deux ont présenté un état comateux, l'un était un coma vigil (Obs 9), le second un coma profond (Obs 15), enfin dans quatre cas, nous avons constaté un état d'obnubilation marqué.

b) - Les modifications du rythme respiratoire

Elles sont rencontrées dans tous les cas sous forme de tachypnée ou de polypnée. Dans la plupart des cas on peut évoquer un mécanisme compensateur de l'acidose métabolique, dans treize cas le pH était inférieur à 7,38 et maintenu à 7,45 dans deux cas et supérieur à 7,50 dans les autres cas. Cette polypnée peut également répondre à d'autres causes, le pH étant supérieur à 7,45 ; existence d'affection respiratoire (Obs 13), d'une agitation intense (Obs 6) de l'hyperthermie.

c) - Manifestations diverses

D'autres signes moins fréquents ont été encore relevés.

- Les myalgies : considérées comme spécifiques des septicémies à germes Gram négatif que nous avons effectivement notées dans la moitié des atteintes à germes Gram négatif.
- Les ictères : qui ont été manifestes quatre fois dans notre étude.
- Les manifestations hémorragiques ont été observées en cinq occasions, trois fois sous la forme d'hémorragies digestives précoces à type de vomito negro, deux fois prenant l'aspect de purpura dont un majeur type purpura fulminans de HENOCK.
- La diarrhée a été retrouvée dans les antécédents de deux patients, précédant de 24 heures dans les deux cas l'apparition des signes de choc (Obs 7 - 15). Toutes deux se sont manifestées au cours de septicémies à germes Gram négatif.

Ainsi, les différentes manifestations qui ont attiré notre attention réalisent un syndrome constitué par :

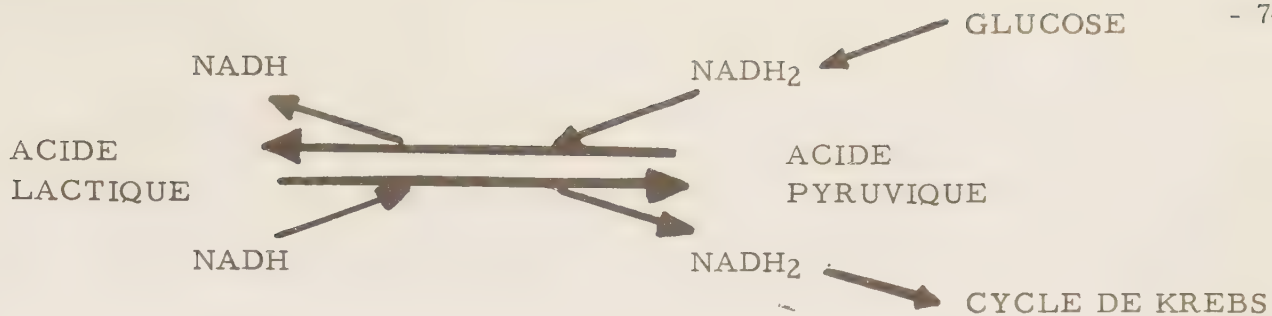
- l'apparition d'une hyperthermie accompagnée ou non de frissons, de modifications vasomotrices à type soit de choc chaud, exclusif des germes Gram négatif, soit de choc froid ;
- la survenue d'une chute tensionnelle constante avec tachycardie de taux variable ;
- enfin, d'une diminution de la diurèse qui peut être persistante ou transitoire.

La présence de signes accompagnateurs, avec en premier lieu des troubles de conscience (surtout l'agitation) et une polypnée également, des myalgies réalisent un tableau clinique évocateur qui fera mettre en oeuvre une série d'investigations complémentaires et une thérapeutique précoce adaptée.

III - TROUBLES BIOLOGIQUES ASSOCIES (Equilibre acido basique et coagulation) -

1/ - Les modifications de l'équilibre acide base

- a) - La mesure du pH des bicarbonates et des gaz du sang artériel a montré que la majorité des sujets était en acidose métabolique, en général insuffisamment compensée par une hyperventilation.
- b) - Dans 10 observations nous avons recherché la part d'une acidose lactique. En effet, la lactacidémie élevée est le fait d'une anoxie cellulaire sévère et d'une détérioration des structures indispensables au métabolisme aérobie. L'acide lactique est un produit terminal du métabolisme glucidique et la seule réaction qui le rattache à la voie métabolique est la réaction réversible pyruvate lactate et son couplage avec le potentiel d'oxydo réduction cellulaire.



Comme l'a montré HUCKABEE c'est l'équilibre de cette réaction réversible qui permet d'établir la gravité de l'hyperlactacidémie.

Nous avons comparé respectivement les taux de lactacidémie et de pyruvicémie et dans 10 observations nous avons établi l'EXCESS LACTATE par le biais du rapport LACTACIDEMIE/PYRUVICEMIE, normalement compris entre 7 et 9. Son élévation au dessus de 10 a la valeur d'un EXCESS LACTATE d'autant plus élevé que le rapport est lui-même plus haut.

Dans nos 10 observations il existait une hyperlactacidémie importante avec un excess lactate atteignant des valeurs considérables. Ces valeurs varient de 14 (obs 14) à 44 (Obs 1), avec une valeur moyenne, pour ces 10 mesures, de 25,8 qui témoigne d'anoxies cellulaires intenses, créant une augmentation du pool lactate avec déplacement de l'équilibre lactate/pyruvate au profit de la forme réduite.

On remarque cependant que :

- d'une part, il n'y a aucun rapport entre l'excess lactate et les pH mesurés, des alcaloses étant parfois associées à des rapports lactacidémie pyruvicémie élevés :

Ex. obs 16 - pH = 7,53 - RA = 29 mEq/l - Excess lactate = 23
 obs 5 - pH = 7,48 - RA = 27 mEq/l - Excess lactate = 32

- d'autre part, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'importance de l'EXCESS LACTATE et le pronostic de nos patients. En effet, sur nos dix patients pour lesquels nous avons par le rapport d'acide lactique à l'acide pyruvique, un reflet de l'atteinte du métabolisme cellulaire, quatre d'entre eux ont connu une évolution favorable d'emblée, en particulier Obs 5 et Obs 18 avec un pH à 7,42 et un excess lactate à 34 ou Obs 14 avec un pH à 7,36 et un excess lactate à 14.

2/ - Les troubles de la coagulation

Les troubles de la coagulation ont été recherchés dans une dizaine d'observations où le bilan pratiqué était suffisant pour affirmer des troubles de l'hémostase. Dans ces dix observations cinq fois seulement les manifestations cliniques ont attiré notre attention. Quatre fois il s'agit d'un syndrome hémorragique digestif dont un associé à un purpura (Obs 17), et une fois d'un purpura au cours d'un tableau infectieux méningé (Obs 5). Dans les autres observations les troubles de l'hémostase ont été décelés par les examens de laboratoire.

Nous avons orienté notre bilan de coagulation vers la recherche d'une coagulopathie de consommation fréquente en présence d'endotoxines bactériennes circulantes, ou lors du phénomène de SHWARTZMANN (MAC KAY) avec taux de prothrombine et de fibrinogène, numération des plaquettes, temps de coagulation, dosage des produits de dégradation de la fibrine.

Ainsi dans nos dix observations nous avons eu à chaque fois un syndrome biologique caractéristique d'une coagulation intra vasculaire disséminée et dans deux cas nous avons pu mettre en évidence une fibrinolyse secondaire apparue très tôt dans le cadre de la coagulopathie de consommation (Obs 6 - 14).

Dans tous les cas les temps de coagulation étaient supérieurs à 10 minutes tandis qu'était observée une diminution quantitative des différents facteurs consommés dans la coagulation.

Le nombre des plaquettes a toujours été inférieur à 100.000 montrant dans cinq cas une thrombopénie profonde inférieure à 50.000. Quant à la prothrombine, elle a toujours été au-dessous de 50 % oscillant entre 20 et 30 %.

La thromboélastogramme a révélé dans tous les cas une hypocoagulabilité globale.

L'observation 17 est particulièrement intéressante : cliniquement, le sujet présente un purpura fulminans avec des manifestations cutanées hémorragiques purpuriques prédominantes aux extrémités et à la face, une thrombose aigüe du membre supérieur et un état d'anurie. La prothrombine est à 20 %, les plaquettes à 20.000 tandis que le fibrinogène est à 1 g. Il s'agit manifestement d'une CIVD importante dont les atteintes tissulaires ont été irréversibles.

IV - ETAT HEMODYNAMIQUE INITIAL -

De l'étude de ces 19 observations de choc septique, il ressort une grande diversité des mesures hémodynamiques ; ainsi, si la pression artérielle est toujours abaissée avec une tachycardie plus ou moins importante, la pression veineuse centrale, l'index cardiaque, les résistances périphériques ne sont pas modifiées dans un sens commun, de même que la fonction ventriculaire et le volume circulant théorique.

Cependant, calculant le débit cardiaque, nous avons séparé deux séries de malades, les premiers ayant un débit cardiaque diminué, les seconds élevé ou normal. Nous avons fait appel à l'index cardiaque et à l'index systolique plus significatifs à notre sens des variations hémodynamiques et plus facilement comparables.

1/ - Etats de choc avec débits cardiaques abaissés -

Nous pouvons réunir dans ce cadre 10 de nos 19 observations, soit environ 1 sur 2.

a) - Paramètres hémodynamiques

- Si dans tous les cas la pression artérielle est abaissée, le rythme cardiaque est augmenté de façon variable, 150/ syst/mn dans l'observation n° 10 et 90 syst/mn pour l'observation n° 15 .
- L'index cardiaque est constamment bas avec des valeurs extrêmes de 0,8 l/mn/m² à 1,9 l/mn/m² et des index systoliques correspondants de 0,008 l/syst/m² et 0,013 l/syst/m².
- Les résistances vasculaires périphériques totales (RPT) sont toujours supérieures ou égales aux valeurs normales en même temps qu'existe une vasoconstriction clinique. Ceci fut particulièrement remarqué pour les observations suivantes :

N° 1 - RPT = 2.000 dynes.sec.cm⁵ et une vasoconstriction majeure, le pouls radial n'est pas perçu

N° 2 - RPT = 3.200 dynes.sec.cm⁵ avec vasoconstriction intense et cyanose

N° 5 - RPT = 2.500 dynes.sec.cm⁵ avec vasoconstriction tel que le pouls digital n'est pas perçu

N° 17 - RPT = 1.600 dynes.sec.cm⁵ avec une absence de circulation capillaire distale

N° 10 - RPT = 2.300 dynes.sec.cm⁵ avec des extrémités froides

N° 4 - RPT = 1.600 dynes.sec.cm⁵ avec une vasoconstriction marquée

L'interprétation des ces résistances périphériques totales ne peut cependant pas être absolue et cela est bien connu, étant donné qu'il s'agit d'un calcul mathématique. Deux observations en témoignent : dans l'une (Obs 18) des RPT relativement élevées correspondent à une vaso dilatation cutanée, dans l'autre c'est l'inverse, une vaso constriction intense s'oppose à des résistances périphériques basses.

- La pression veineuse centrale est très variable, élevée dans quatre cas, normale dans trois et basse enfin dans trois autres cas. L'hy-povolémie par fuite de liquide hors de l'organisme peut expliquer ces PVC basses : Obs n° 3 . Le malade présente des signes de deshydratation clinique évidents ; Obs 10 et 17, les malades ont entre autres des vomissements bilieux et hémorragiques (1300 cc et 2.700 cc en quelques heures).
- La représentation graphique des compétences myocardiques de ces états de choc situe nos dix patients dans la zone des compétences myocardiques insuffisantes.
- Quant au calcul des volumes circulants théoriques, il montre dans tous les cas des valeurs inférieures à 1250 ml sauf dans l'observation 16 où il atteint ce chiffre.

b) - Essai d'interprétation

Ce tableau hémodynamique rassemble 10 observations assez uniformes avec :

- une défaillance myocardique (index cardiaque bas et une fonction ventriculaire dans la zone III de compétence très insuffisante) ;
- une vasoconstriction clinique habituelle, confirmée dans l'ensemble par les paramètres hémodynamiques et insuffisante pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 70 mm Hg ;
- un faible volume circulant.

Un tel tableau fait évoquer une défaillance myocardique grave responsable d'une chute de débit et de pression qu'on essaye de corriger une vasoconstriction périphérique avec parallèlement un stockage veineux probable responsable d'une diminution de la masse circulante, diminution encore accrue par les fuites digestives.

c) - Essai de corrélation bactériologique

Nous avons recherché la corrélation entre l'état initial et les germes en cause dans ces dix observations. Nous retrouvons ici la totalité des septicémies dues à des germes Gram positif (Obs 1 - 2 - 3 - 4 - 5)

Cette constatation ne corrobore pas l'opinion de KWAAN et WEIL selon laquelle les germes Gram positif donneraient essentiellement des collapsus chauds avec vasodilatation périphérique sans acidose (86). Ces auteurs sur six cas de choc à germes Gram positif relevaient une chute tensionnelle importante, une conservation d'un débit cardiaque sensiblement normal, une diminution de la résistance artérielle satisfaisante, le maintien d'une diurèse normale, l'absence d'acidose et d'hyperlactacidémie.

Par contre, nous rejoignons Vic. DUPONT et Coll. (175) qui ont rapporté dix observations de choc infectieux à staphylocoques où il s'agissait de "choc froid" avec vasoconstriction généralisée et extrémités froides.

Les autres observations mettent en cause des germes Gram négatif ou présumés tels obs. 10 - 15 - 16 - 17 - 18. Si le tableau hémodynamique est identique aux précédents, on peut remarquer que les résistances périphériques sont un peu moins élevées, sans pour cela en tirer une conclusion formelle.

2/ - Etat de choc avec débits cardiaques normaux ou élevés

Ces neuf observations présentent du point de vue hémodynamique et bactériologique une certaine similitude.

a) - Paramètres hémodynamiques

- On trouve dans tous les cas une pression artérielle basse, avec tachycardie, mais un index cardiaque normal, voire même élevé.

Les valeurs extrêmes ont été relevées dans :

- . l'observation n° 7 avec un IC : 2,2 l/mn/m²
- . l'observation n° 6 avec un IC : 4,8 l/mn/m²

- L'index systolique était à 0,022 l/syst/m² dans le premier cas et à 0,050 l/syst/m²
- Parallèlement a été observée une diminution des résistances périphériques au-dessous des valeurs normales dans tous les cas. Elles s'échelonnent entre 880 dynes.sec.cm⁵ (Obs n° 8) et 420 dynes.sec.cm⁵ (Obs n° 11).
- La pression veineuse centrale rompt cette uniformité avec certes des valeurs normales mais aussi des valeurs relativement élevées dans trois cas et en particulier les observations n° 12 et n° 19 avec des PVC à + 10 mm Hg. Cependant ces valeurs sont plus ou moins faussées par l'administration de perfusions abondantes.
- Les volumes circulants sont d'ailleurs normaux ou augmentés, tous supérieurs à 1,5 l avec par exemple, dans l'observation n° 6, qui a une pression veineuse centrale à + 10 mm Hg, un volume circulant pratiquement doublé atteignant 2,6 l.
- Les points de fonctions ventriculaires paraissent donc à cet égard sans doute plus significatifs, un coeur non défaillant s'adaptant théoriquement à un retour veineux augmenté. On s'aperçoit alors que la compétence myocardique n'est pas uniforme : soit normale (Obs n° 13), soit simplement perturbée (Obs n° 6 - 7 - 9 - 11), soit totalement insuffisante (Obs n° 8 - 12 - 14 - 19).

b) - Essai d'interprétation

Dans ces neuf observations, les paramètres hémodynamiques suggèrent en concordance avec l'expérimentation qu'il y a en premier lieu une atteinte vasomotrice avec une chute des résistances périphériques.

La compétence myocardique est alors relativement bonne, mais devient déjà un peu insuffisante et on pourrait évoquer là les dernières manifestations d'un état hypercinétique. La défaillance myocardique ne tardera pas à apparaître comme en témoigne l'observation n° 19.

Ainsi, on pourrait admettre que l'atteinte primitive porte sur les résistances périphériques qui se sont effondrées et sont restées basses, alors que c'est seulement secondairement qu'apparaît (dans la plupart des cas) une défaillance myocardique d'autant plus marquée que l'état de choc évolue depuis longtemps, ou que la thérapeutique réalise une véritable épreuve de charge par des perfusions abondantes mettant le myocarde à l'épreuve.

On ne peut cependant pas prouver l'existence d'un épuisement purement mécanique et exclure formellement la possibilité d'une atteinte concomitante du myocarde, d'autant que dans notre étude nous n'avons pas trouvé de relation évidente entre le temps d'évolution du choc et l'importance de la défaillance cardiaque.

c) - Essai de corrélation bactériologique

Il est assez troublant de remarquer que ces neuf observations regroupent toutes des germes Gram négatif ou fortement suspectés, ce qui renforce la corrélation avec l'expérimentation effectuée avec des E. COLI.

3 / - Essai d'interprétation physiopathologique globale

a) - Mécanisme des chocs septiques

L'ensemble de cette étude hémodynamique montre donc une dispersion des paramètres mesurés au cours des chocs septiques en particulier pour le débit cardiaque (IC de 0,8 à 4,8) et les résistances périphériques (de 500 à 3.200 dynes.sec.cm⁵). Cette dispersion des résultats correspond tout à fait à ce qui a été noté par d'autres auteurs tels que PERRET et ENRICO (45).

En fait, nos 19 observations que nous avons déjà regroupées en deux tableaux hémodynamiques, peuvent probablement entrer dans trois cadres physiopathologiques en relation avec l'expérimentation animale.

1° / - Dans les chocs à germes Gram négatif, il existerait deux tableaux distincts :

- le premier qui apparaît proche d'un état hypercinétique, se situant dans la phase initiale du choc. Il associe une augmentation du débit cardiaque et une baisse des résistances périphériques par vasoplégie, ou absence de vasoconstriction réactionnelle à une spolia-tion liquidienne. Nos observations, rarement faites au stade initial se situeraient à un stade intermédiaire car on voit poindre pratiquement toujours une insuffisance cardiaque relative, le plus souvent d'ailleurs face à une hypervolémie thérapeutique qui doit contribuer probablement à accélérer la défaillance myocardique.

- le second tableau qu'il est possible de considérer comme secondaire au précédent, fait état d'une incompetence myocardique manifeste qui se traduit par une chute du débit cardiaque, une diminution du travail systolique du ventricule gauche, augmentation de la pression veineuse de retour. De façon concomitante apparaît un essai de correction par une augmentation relative ou importante des résistances vasculaires avec vasoconstriction clinique, le volume circulant étant alors réduit.

2°/ - Dans les chocs à germes Gram positif, le tableau serait unique et se situerait peut être d'emblée comme la seconde phase du choc à Gram négatif, avec insuffisance myocardique, primitive, sévère et vasoconstriction réactionnelle.

Ce ne sont là que des hypothèses car il est bien évident que le nombre d'observations dans notre étude est encore insuffisant pour tirer des lois générales.

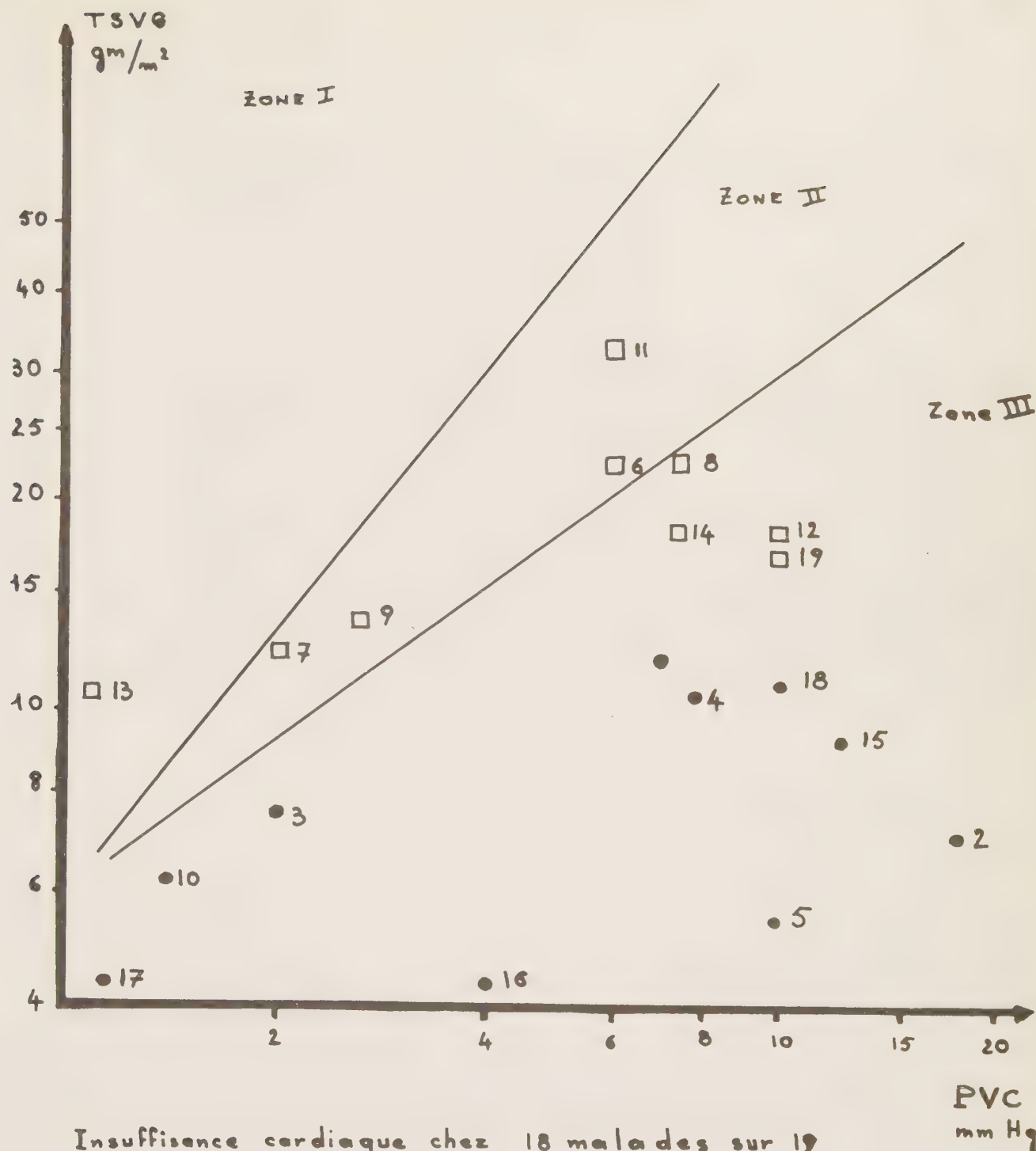
b) - Rôle déterminant de la diminution de la performance cardiaque

Nos observations font apparaître que l'atteinte des performances myocardiques est l'aboutissant de tout choc septique. Chez les sujets n'ayant aucune atteinte cardiaque préalable, on assiste habituellement à des degrés divers à une insuffisance myocardique.

Au niveau de la pompe cardiaque, on peut envisager deux mécanismes à l'origine de l'insuffisance d'éjection systolique. D'une part une insuffisance d'apport sanguin au cœur, d'autre part une défaillance propre du myocarde.

1°/ - Nous avons donc exprimé graphiquement la fonction ventriculaire comme le préconise SHOEMAKER en portant en ordonnée le travail systolique ventriculaire gauche en gm/m^2 et en abscisse la pression veineuse centrale mesurée en mm Hg en admettant qu'il existe une bonne corrélation entre cette PVC et la pression télédiastolique ventriculaire gauche.

Il est intéressant de noter que les valeurs déterminées chez tous nos malades exceptée l'observation n° 13 sont toutes situées dans les zones II et III de compétence myocardique au moment où les malades ont été vus. Ainsi, le travail systolique du ventricule gauche est anormalement bas et ne s'adapte pas au remplissage du cœur droit. Cette altération de la compétence du myocarde se trouve même chez les sujets dont le débit cardiaque est augmenté de façon importante. Il s'agit d'une incompetence d'adaptation et la mesure isolée du débit cardiaque ne donne pas une idée suffisante de la qualité de la pompe cardiaque, de même que la mesure de la pression veineuse centrale examinée isolément ; en effet, 6 observations avec une PVC basse ne laissait pas prévoir une atteinte



Insuffisance cardiaque chez 18 malades sur 19 en état de choc septique.

Les points représentent des sujets dont l'état circulatoire est hypodynamique, les carrés des patients dont le débit cardiaque est conservé ou augmenté.

myocardique mais plus un défaut de remplissage ; dans six cas seulement une pression veineuse centrale élevée pouvait faire suspecter une défaillance cardiaque.

Ainsi, cette expression graphique comparative de deux paramètres hémodynamiques suggère que chez tous les malades en état de choc septique la fonction myocardique est plus ou moins déprimée. Cette incompétence myocardique se manifeste à un degré bien moindre chez les patients en état hypercinétique. Si l'un d'eux n'a pas de défaillance myocardique (Obs 13), quatre ont une diminution de leur compétence et se situent en zone II et quatre autres dans la zone III mais à sa partie supérieure, l'arrêt de la ventilation artificielle pouvant dans certains cas les rapprocher de la zone sus jacente par diminution de la PVC. A l'opposé, les patients dont l'état circulatoire est hypodynamique se situent tous sans exception dans la zone III révélant une atteinte constance et importante de la compétence myocardique.

2°/ - L'évolution sous traitement confirmera cette incompétence.

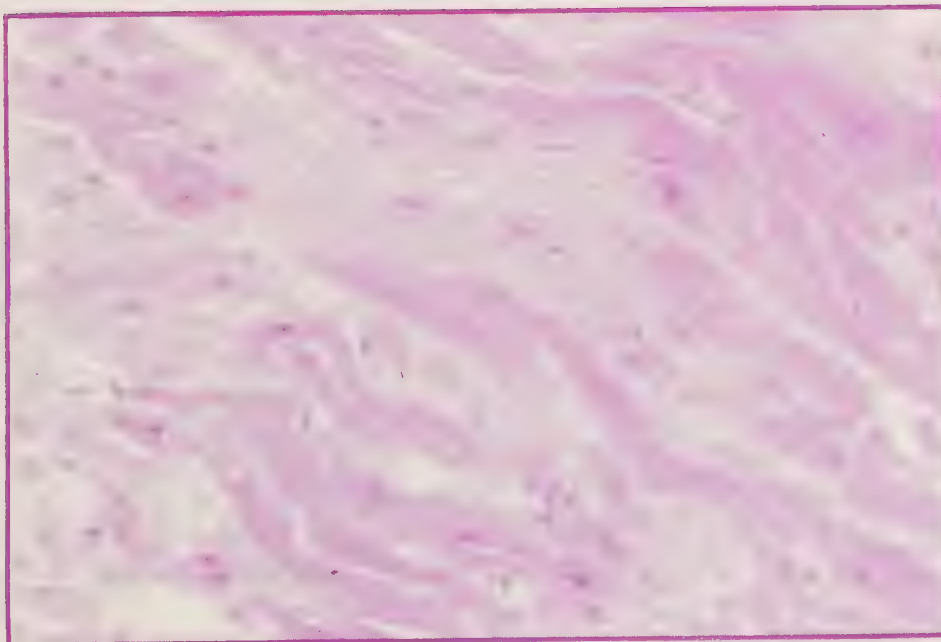
3°/ - Etude anatomo pathologique

Enfin, nous avons recherché a posteriori les traces de l'atteinte myocardique par un examen approfondi anatomo pathologique des fragments de myocarde confié au Pr FEROLDI. Nous rapportons ici le compte rendu d'examens très significatifs :

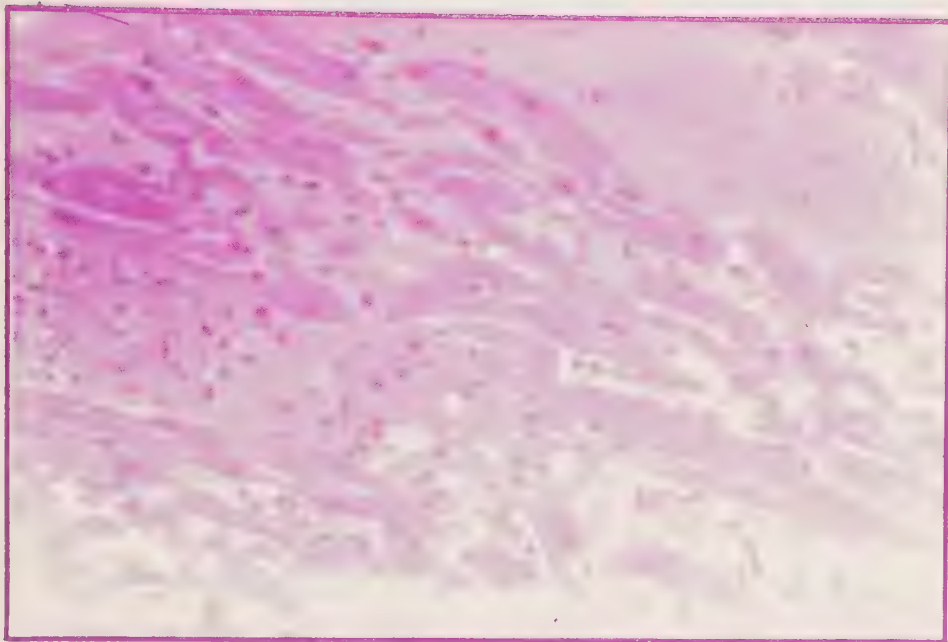
- un prélèvement (Obs n° 11) est constitué par une paroi myocardique oedémateuse, les fibres sont légèrement rétractées, entre elles s'observe une sérosité de type hémorragique, dans cette sérosité on constate çà et là la présence d'infiltrations cellulaires avec un très grand nombre de polynucléaires dans ces territoires, il y a une fragmentation des fibres myocardiques exactement comme s'il s'agissait d'une myocardite inflammatoire non spécifique. Il n'a pas été vu de lésion vasculaire sur ce prélèvement.
- sur deux autres fragments de myocarde (Obs n° 11) ces prélèvements comportent un myocarde où s'observe là encore un certain degré d'oedème mais beaucoup moins accentué que sur le prélèvement précédent. Les vaisseaux sont congestifs et dilatés, là encore sur l'un des prélèvements notamment on constate une importante infiltration de polynucléaires formant un volumineux amas semble-t-il à l'intérieur d'un lymphatique.



Myocarde avec congestion vasculaire et oedème .
infiltration de polynucléaires dans des capillaires.



Détail de l'oedème qui dissocie les fibres myocardiques.



Myocardite congestive
vasculaire intense
avec infiltration plasmocytaire
dans les capillaires.



Epicarde infiltration fibrineuse
et inflammation au voisinage
d'une veine volumineuse.

EN DEFINITIVE :

L'état vasomoteur parait variable selon le stade d'évolution et peut être le germe, mais le point important paraît être avant tout la défaillance myocardique, quelle qu'en soit le déterminisme. Elle est en effet toujours présente à des degrés variables, sinon latente et c'est elle qu'il conviendra de combattre ou de prévenir avec la thérapeutique avant que ne s'installent des lésions viscérales et une faillite myocardique définitive.

~~XXXXXXXXXX~~

IV - THERAPEUTIQUE SOUS CONTROLE HEMODYNAMIQUE

La thérapeutique a été dans la mesure du possible adaptée aux valeurs des paramètres hémodynamiques initiaux et nous avons eu recours de façon isolée ou en association à diverses techniques et substances pharmacologiques :

- substances à effet inotrope positif,
- remplissage vasculaire,
- substances vasoactives,
- corticoïdes.

I - SUBSTANCES A EFFET INOTROPE POSITIF -

Nous disposons essentiellement de glucosides cardiotoniques :

- LANATOSIDE C (CEDILANIDE*)
- K - STROPHANTINE (OUABAINES*)

d'amines activatrices B exclusives :

- ISOPROPYLNORADRENALINE (ISUPREL*)

d'une hormone à effet inotrope :

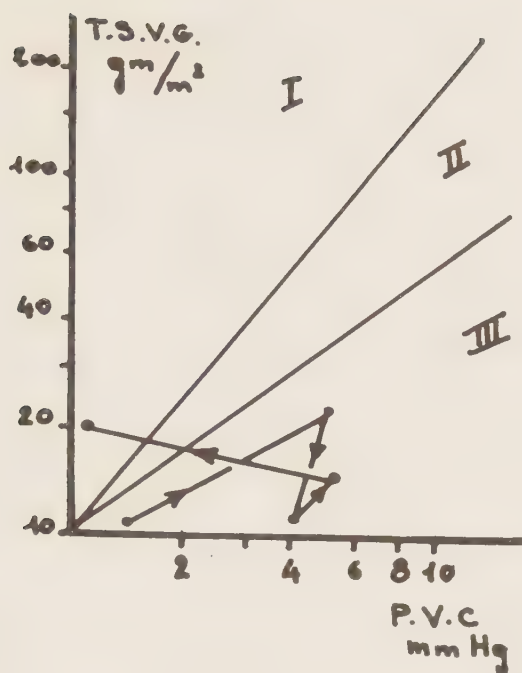
- GLUCAGON.

1/ - Les glucosides cardiotoniques (5 observations)

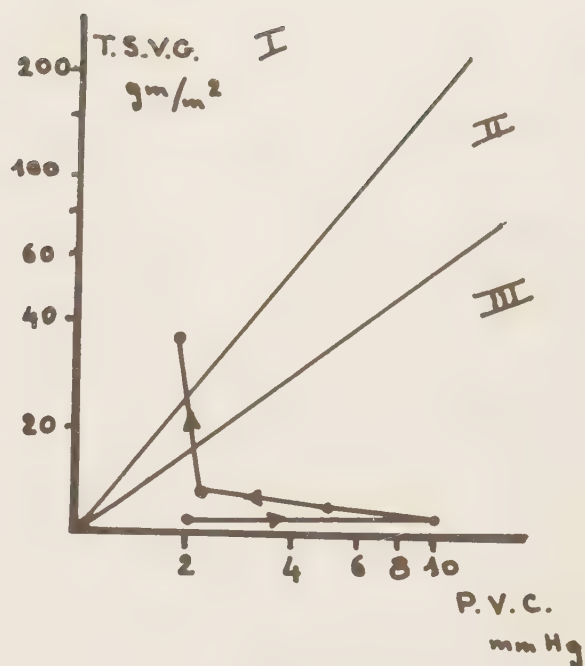
D'une façon générale les glucosides cardiotoniques dans notre étude ont eu des effets insuffisants que ce soit le lanatoside C (Obs. 16) ou la K strophantine. Cette dernière utilisée à 4 reprises a été efficace une seule fois chez un sujet jeune (Obs 10) et la fonction ventriculaire est passée de la zone III d'incompétence majeure à la zone I avec un index cardiaque à 2,6 l/mn/m² et une baisse de la pression veineuse centrale à zéro, la pression artérielle moyenne étant à 60 mm Hg avec une maxima à 100 mm Hg.

2/ - L'ISOPROPYL NORADRENALINE

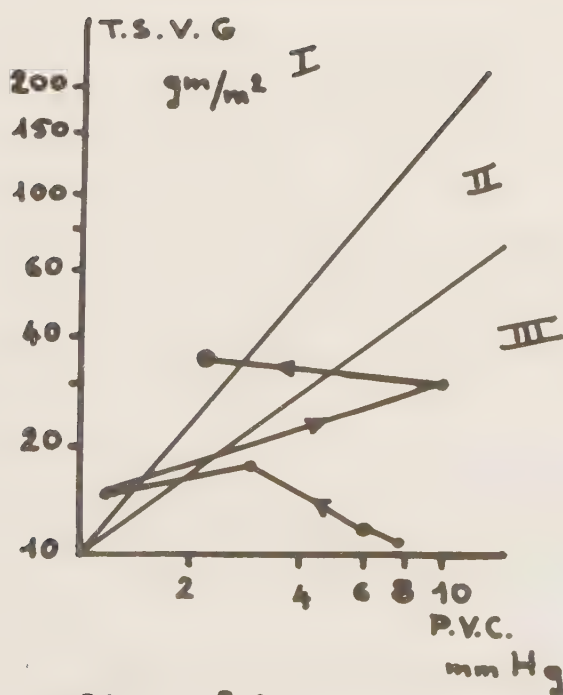
L'ISUPREL* a été l'agent pharmacologique que nous avons le plus employé et qui apparaît comme la substance la plus efficace pour rétablir des fonctions circulatoires normales dans le choc septique. Deux fois l'ISOPRENALINE fut employée seule, six fois elle fut associée au GLUCAGON, six fois également en association avec des adrénolytiques, la PHENTOLAMINE, ou des dérivés de l'ergot de seigle (HYDERGINE*), enfin les trois autres fois elle fut administrée avec des corticoïdes.



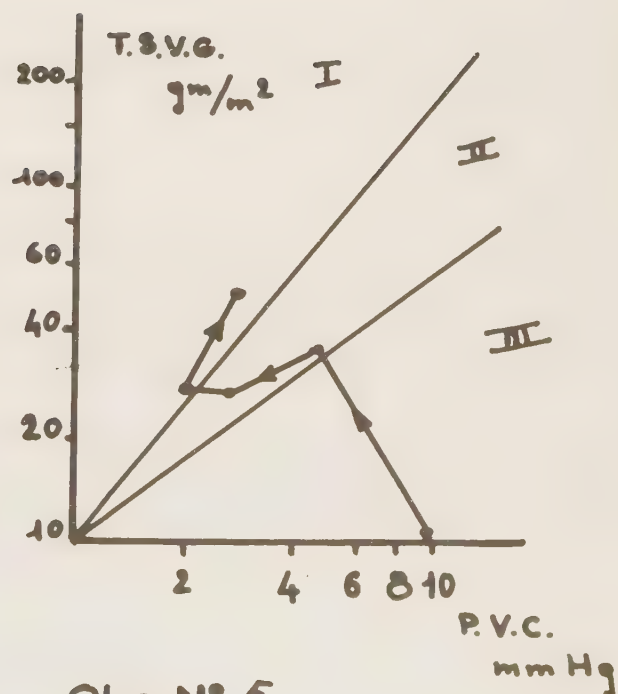
Obs. N° 10



Obs. N° 3



Obs. N° 4



Obs N° 5

Evolution de la compétence myocardique

— Observation N° 10 : Remplissage + K Strophantine.

— Observations N° 3. 4. 5 : Remplissage + Isoprénaline.

1 - Employée seule, l'amélioration fut insuffisante chez un malade en mauvais état général, la tension ne fut pas sensiblement améliorée tandis qu'on pouvait observer une baisse progressive des résistances vasculaires et une augmentation de l'index cardiaque par amélioration de la compétence myocardique. Dans ce premier cas, le déchoquage a été insuffisant, l'ISUPREL* étant incapable de relever cet état de choc qui est resté sans vasoconstriction et avec une défaillance myocardique importante ; dans un second cas, à débit cardiaque initial conservé et vasodilatation périphérique, l'ISOPRENALINE a augmenté encore le débit cardiaque, toujours par amélioration de la compétence myocardique doublant son IC mais au prix d'une tachycardie à 150. La reprise de la diurèse a été observée. Malheureusement, l'évolution ne s'est pas poursuivie car une hémorragie digestive cataclysmique a mis un terme brutal à l'évolution.

2 - Associée à un remplissage vasculaire

Au cours de trois études hémodynamiques nous avons associé l'ISOPRENALINE à des solutés macromoléculaires (Obs 3 - 4 - 5). Les résultats de cette thérapeutique furent excellents et se traduisirent par une élévation des chiffres tensionnels, une amélioration de l'index cardiaque, une chute des résistances périphériques avec vasodilatation cutanée et une reprise de diurèse comme le montrent les courbes ci-après.

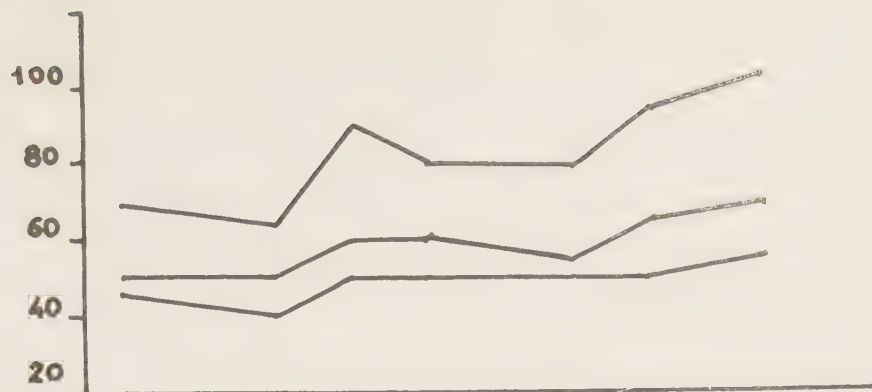
Action sur le myocarde :

- Dans ces trois derniers cas, nous avons observé une récupération des fonctions ventriculaires normales en zone I comme le montrent les représentations graphiques (3 - 4 - 5).
- Il est intéressant de noter, dans l'observation n° 4, que la perfusion de RHEOMACRODEX avait à l'arrêt de l'ISOPRENALINE fait apparaître une insuffisance myocardique : élévation de la pression veineuse centrale sans adaptation du débit cardiaque selon la loi de STARLING. La reprise de l'ISOPRENALINE a de nouveau amélioré la fonction myocardique.
- Lorsque l'action de l'ISOPRENALINE a été insuffisante, nous avons associé soit du GLUCAGON pour tenter de renforcer l'action inotrope, soit des vasodilatateurs type REGITINE* et HYDERGINE* lorsqu'existait une vasoconstriction persistante.

Action sur les résistances périphériques :

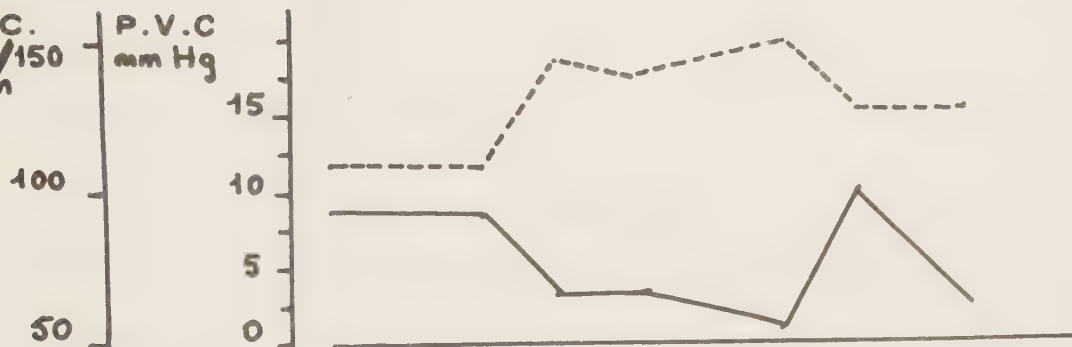
Nous avons remarqué que l'ISOPRENALINE faisait chuter les résistances périphériques de 200 à 400 dynes au maximum lorsqu'elles étaient inférieures à la normale mais beaucoup plus lorsqu'elles étaient élevées au départ (Obs 12) : des résistances initiales 3.200 dynes.sec.cm5 passent à 560 dynes.sec.cm5 sous l'action de l'ISOPRENALINE. Cependant, lorsqu'il existait une vasoconstriction périphérique cutanée, elle ne paraissait pas levée aussi efficacement qu'avec la PHENTOLAMINE pour des valeurs comparables.

TA
mm Hg



R.C.
/150
min

P.V.C
mm Hg



INDEX C.
l./min / m²

6

4

2

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

RPT

dynes. cm⁻⁵. s

3000

1500

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

Vasodilatation
Périphérique

DIURESE
m. l.

100

50

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

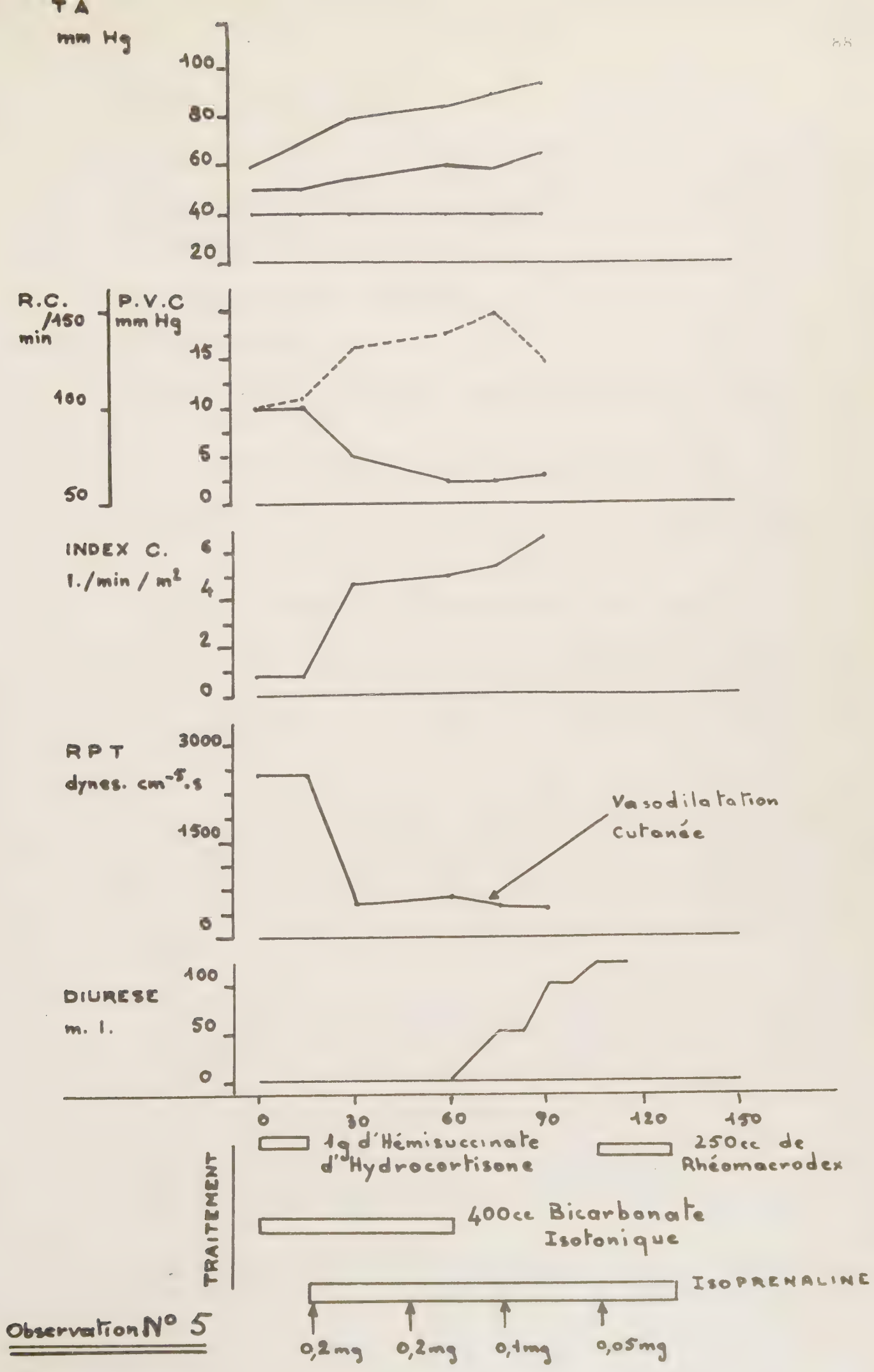
0

440mg Solumédrol

500cc de Rhéomacrodex

0,8mg ISOPRENALINE en perfusion

Observation N° 4



Effet sur le volume circulant :

Sous l'action de l'ISOPRENALINE les volumes circulants augmentent de façon nette de 2 à 5 fois par rapport aux valeurs de départ. L'observation n° 2 est la plus démonstrative, la quantité de sang circulant passant de 480 à 2600 ml fait évoquer la remise en circulation de sang sequestré par ouverture de "sphincters veineux".

Limites à l'emploi de l'ISOPRENALINE :

Elles sont de deux ordres avec en particulier :

- une consommation d'oxygène comme le montre le mécanisme d'action avec l'adenylcyclase ;
- un effet arythmogène avec hyperexcitabilité du myocarde.

Pour limiter en particulier la création de tachycardie et d'extrasystoles, l'association de GLUCAGON et d'ISUPREL * a été essayée avec succès.

3 / - Association GLUCAGON - ISOPRENALINE (6 observations)

Les propriétés cardiovasculaires de GLUCAGON se traduisent par une action cardiaque chronotrope et inotrope positive, par une action vasculaire produisant une vasodilatation et un accroissement du flux sanguin coronaire tandis qu'il abaisse les résistances périphériques (KLEIN - PARMLLE WARENBOURG).

Le GLUCAGON par son action inotrope positive élève le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque de 20 à 25 % avec cependant une diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche. L'effet chronotrope positif important se révèle négligeable avec le GLUCAGON et il n'entraîne pas de troubles d'hyperexcitabilité. Même pour certains auteurs, il protégerait au moins en partie des effets considérables de l'ISOPRENALINE. C'est pour ces raisons que nous l'avons utilisée 6 fois. En voici quelques exemples :

- Dans l'observation n° 2 le GLUCAGON a été utilisé d'emblée seul et son action inotrope s'est manifestée après une dose de 15 mg en perfusion en 45 minutes augmentant l'index cardiaque de 0,7 l/mn à 3,2 l/mn mais laissant des résistances périphériques élevées. L'association à l'ISOPRENALINE a alors nettement amélioré le tableau hémodynamique (10 mg GLUCAGON + 0,8 mg ISOPRENALINE).

Amélioration de l'index cardiaque qui passe à 6 l/mn. Les résistances périphériques tombent à 750 dynes.sec.cm⁵. La pression veineuse centrale est alors à 10 mm Hg.

- L'observation n° 19 a associé ISOPRENALINE 1 mg GLUCAGON 15mg dans 250 cc de glucosé isotonique à 10 %. Après administration de 25 cc

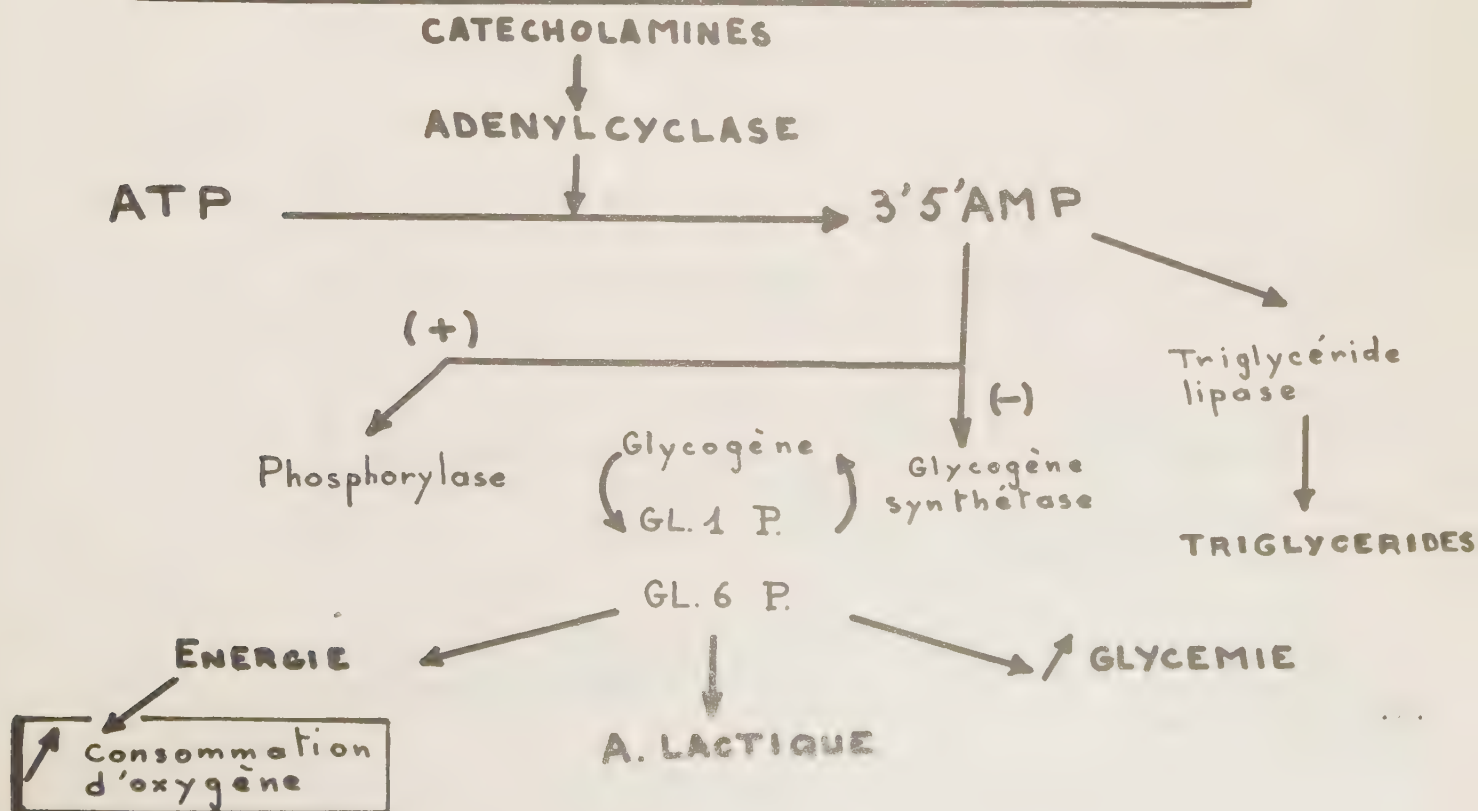
de ce mélange en 20 minutes les données hémodynamiques montraient des chiffres tensionnels à 95/45 mm Hg un rythme cardiaque à 140, une PVC à 4 mm Hg, un IC à 6 l/mn/m², des résistances basses et une diurèse nettement améliorée - (150 cc en 40 minutes). Nous avons continué cette perfusion avec 12,5 cc en 20 minutes donnant des paramètres hémodynamiques corrects : TA 100/45 mm Hg - PVC = + 2 mm Hg - RC = 120 - IC = 5 l/mn/m² et une diurèse à 250 cc/ heure -

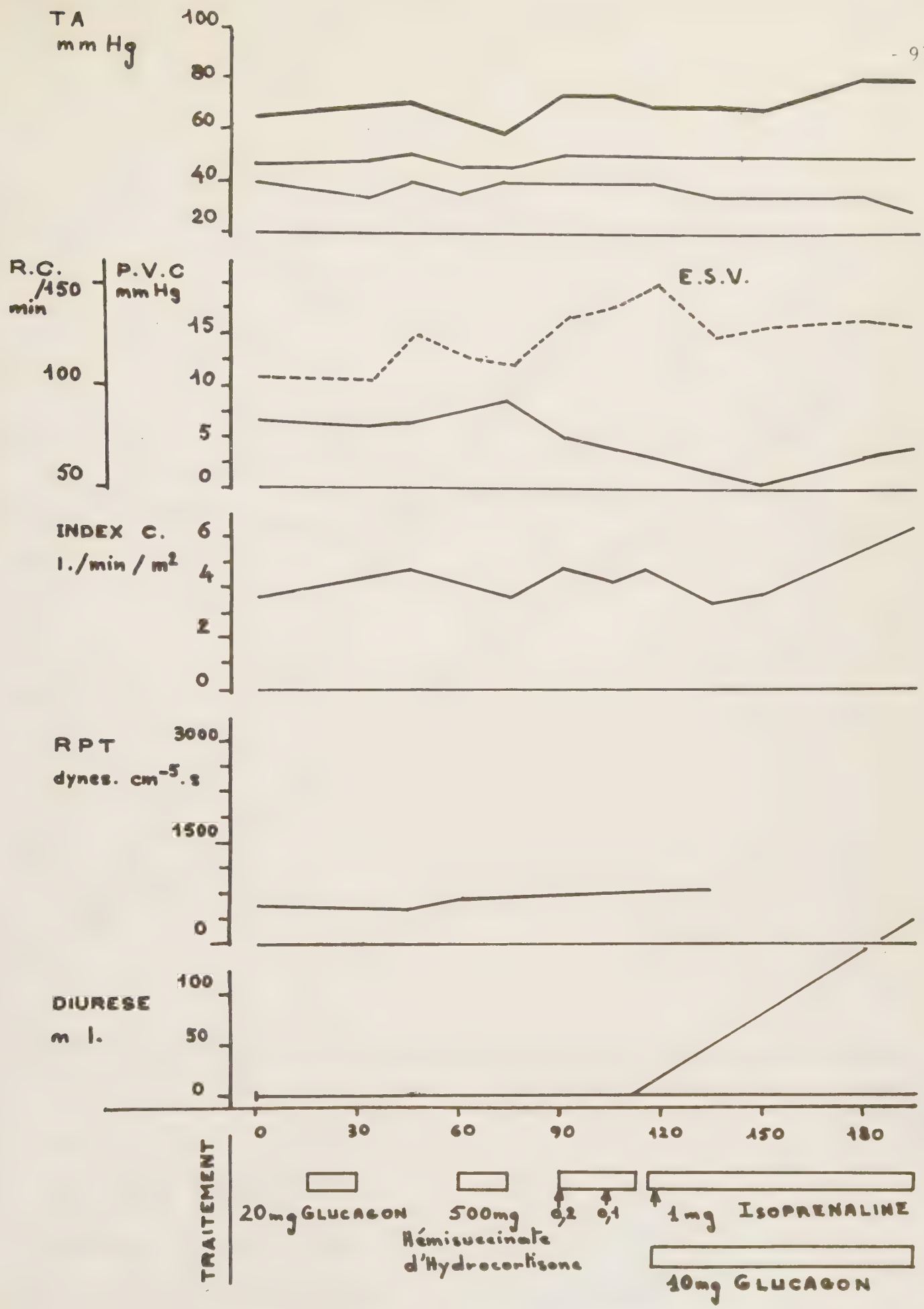
- Les effets favorables de cette association pharmacologique furent nets encore dans les observations n° 6 - 14 et en particulier 11 et 18 dont nous pouvons suivre l'évolution des paramètres sur le graphique qui fait bien ressortir l'efficacité de cette thérapeutique.

Dans l'observation n° 11 le GLUCAGON seul a amélioré le débit cardiaque sans faire varier les autres paramètres, l'ISOPRENALINE seule a augmenté le débit cardiaque" à 8 litres au prix d'une tachycardie sinusale à 150 syst/minute avec extra systoles ventriculaires. L'association ISOPRENALINE (1 mg), GLUCAGON (10 mg) administratée à doses filées d'abord 5 cc en 5 minutes puis 15 cc en 20 minutes, enfin 15 cc en 10 minutes par une pompe à débit constant, a vu se réduire les troubles du rythme et augmenter encore le débit cardiaque (10 litres) avec une tachycardie à 130 syst/mn et des chiffres tensionnels à 80/30 mm Hg. La reprise de la diurèse a été constatée : 175 cc/ heure.

Des modifications identiques ont été observées au cours de l'évolution du tableau hémodynamique de l'observation n° 18.

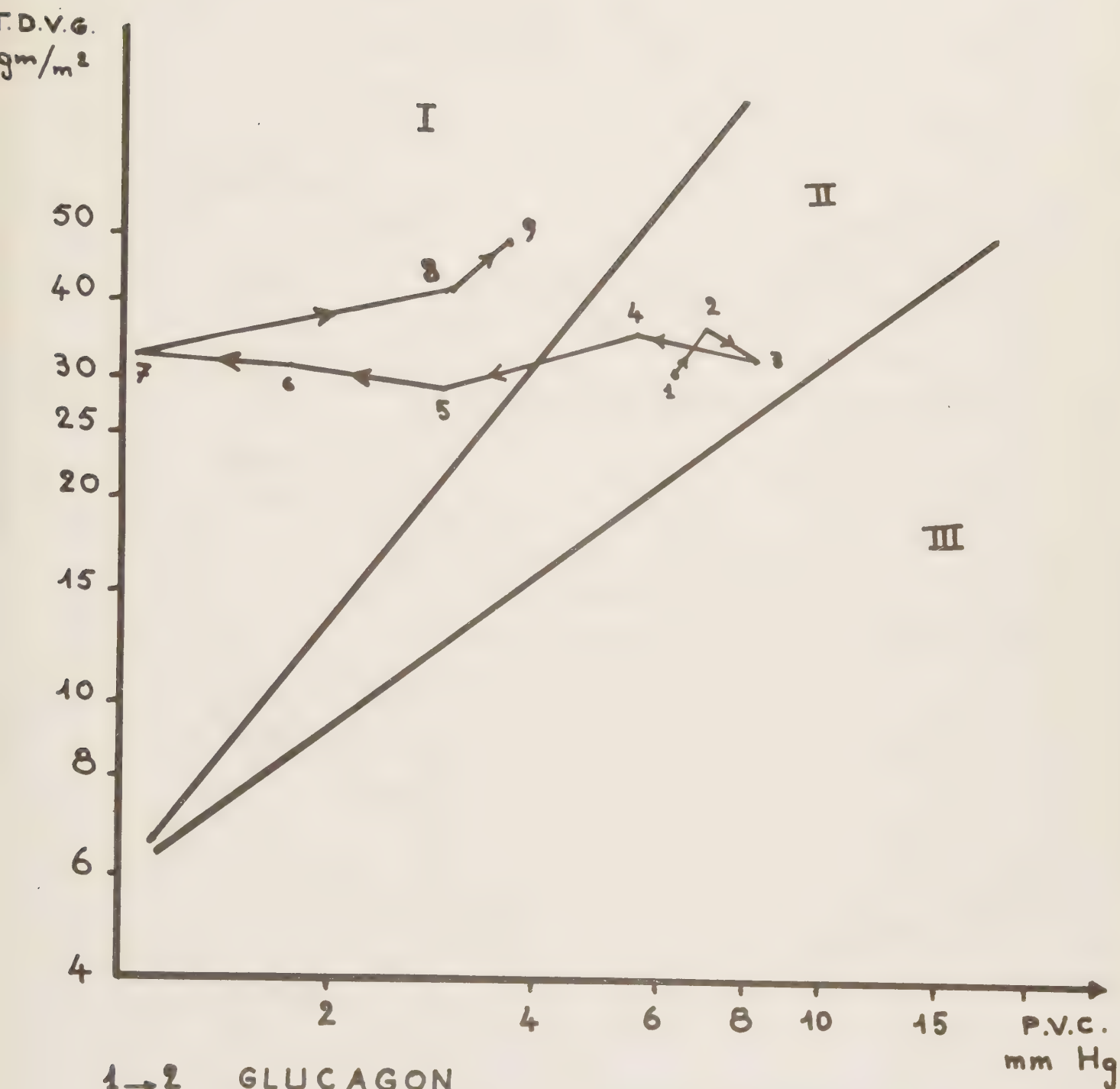
MECANISME D'ACTION AVEC L'ADENYCYCLASE





Observation N° 11

125u ALBUMINE
500u GLUCOSE 20%



1→2 GLUCAGON

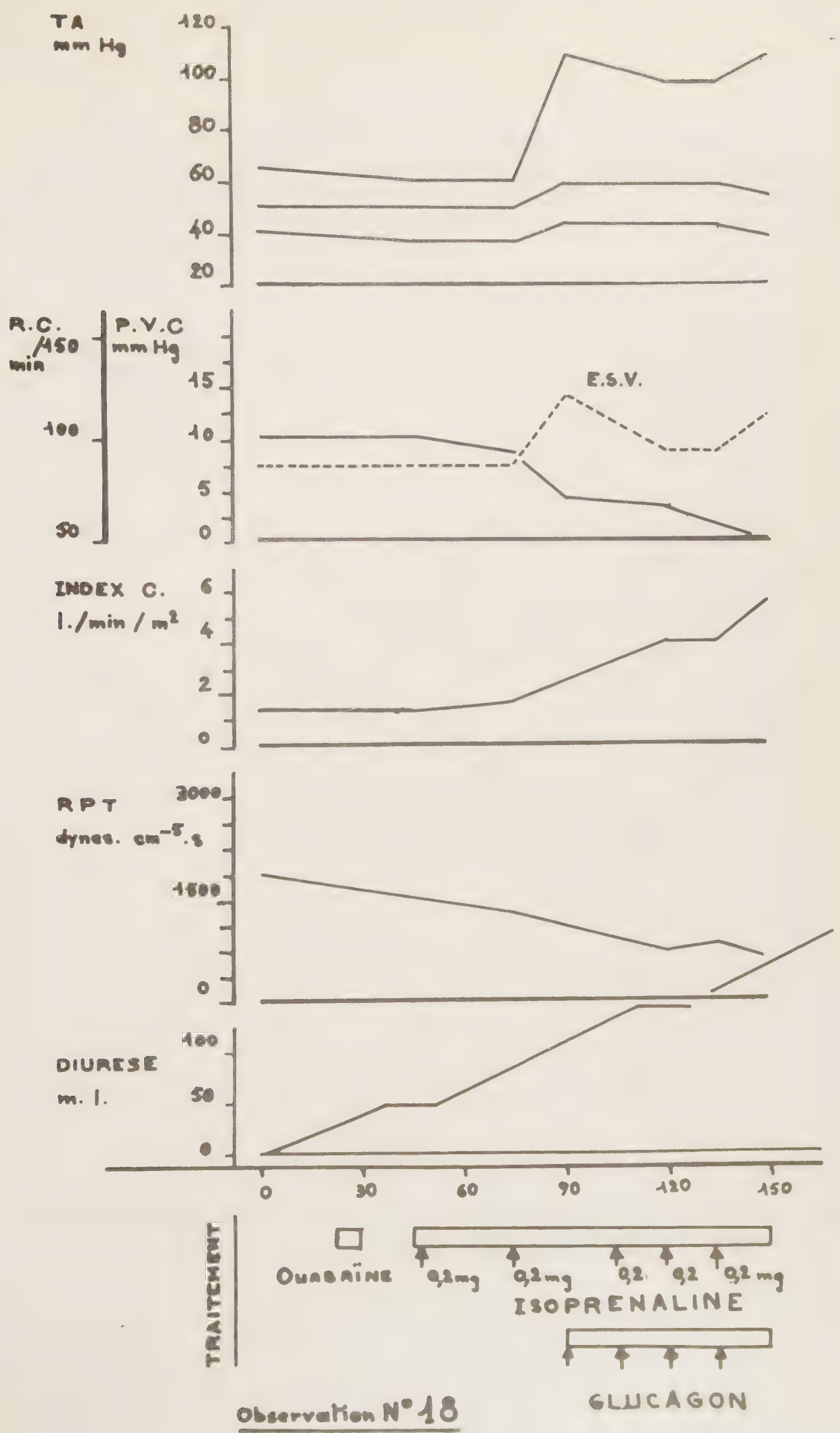
3→4→5 ISUPREL

5→6→7 ISUPREL + GLUCAGON

7 8 9 ISUPREL + GLUCAGON

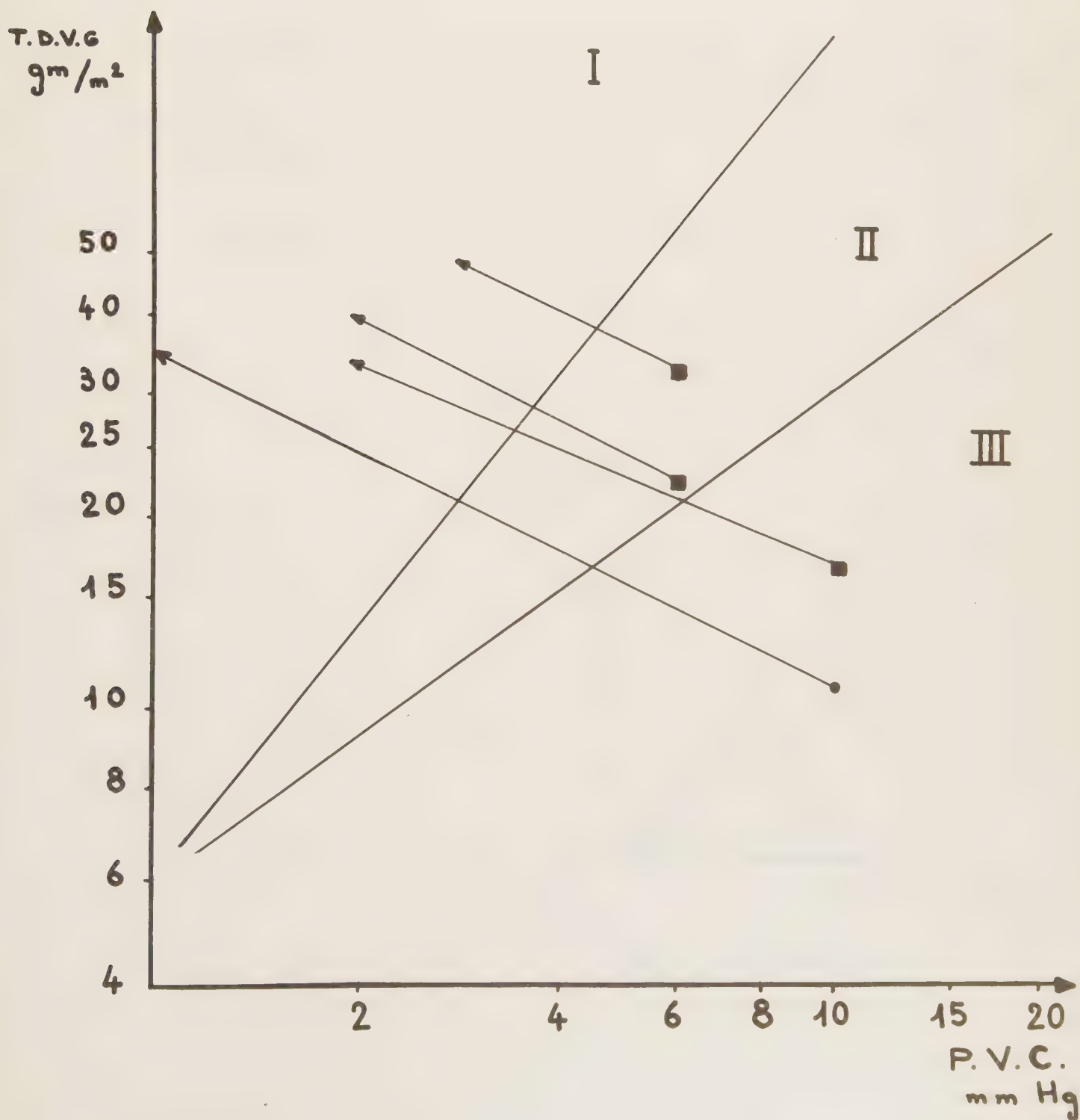
+ REMPLISSAGE
VASCULAIRE

EVOLUTION DE LA COMPETENCE MYOCARDIQUE : Obs 11



Observation N° 18

Ainsi, le GLUCAGON en association avec l'ISOPRENALINE paraît tempérer la tachycardie et les manifestations d'hyperexcitabilité ventriculaires tout en améliorant les performances de ces ventricules comme le montre le tableau d'évolution des compétences myocardiques ci-après :



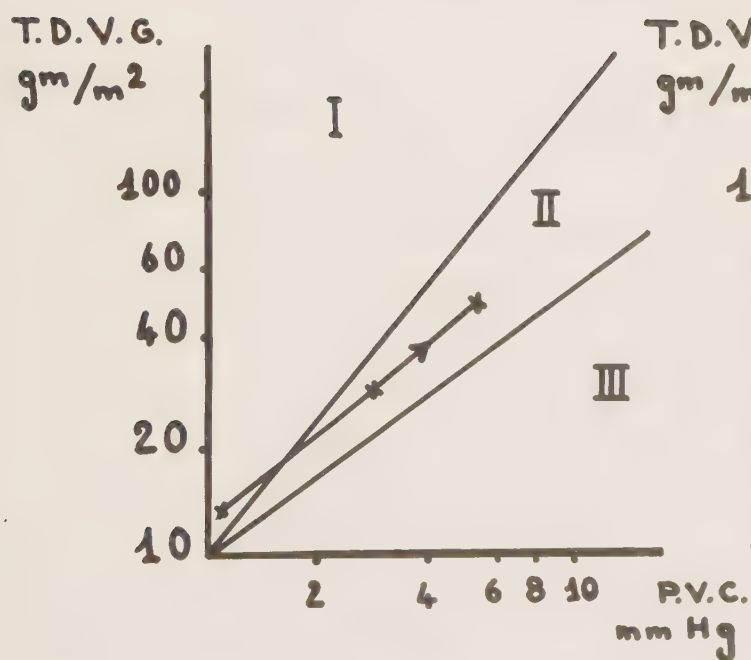
II - THERAPEUTIQUE AGISSANT SUR LA VOLEMIE (8 observations) -

1/ - Le remplissage vasculaire effectué seul

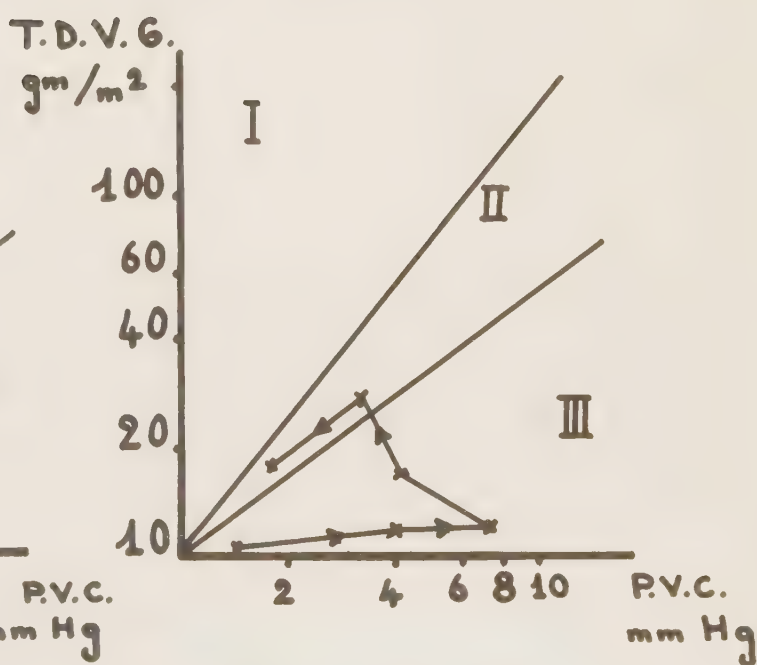
Il est incapable à lui seul d'améliorer ce type de choc car dans tous les cas il démasque ou accentue une insuffisance myocardique latente.

Dans l'observation n° 13, nous avons effectué un remplissage de deux litres (RINGER - DEXTRAN - GLUCOSE) qui a augmenté le débit cardiaque, les chiffres tensionnels, la pression veineuse centrale mais la compétence myocardique s'est aggravée passant de la zone I de la compétence normale, en zone II de défaillance myocardique qui est significative (Cf graphique).

Le même processus a été observé dans l'étude n° 17 que nous pouvons suivre dans la première partie du tracé évolutif.



Obs. N° 13



Obs. N° 17

2/ - Le remplissage vasculaire effectué secondairement

Lorsqu'il est accompagné d'un traitement inotrope positif (ISOPRENALINE GLUCAGON), le remplissage vasculaire permet une amélioration notable (Obs 1 - 9 - 15 - 17 - 19).

Il apparaît ainsi que le remplissage préalable, contrôlé par la mesure d'une pression veineuse centrale, permet sans doute un effet plus marqué des agents inotropes, à condition que l'administration des produits de remplissage ne soit pas trop important d'emblée.

Dans l'observation n° 14 une épreuve de surcharge volémique avait révélé l'insuffisance cardiaque latente. Cette incompétence du myocarde a été jugulée par l'administration d'ISUPREL* et de GLUCAGON et ainsi ce remplissage contrôlé, mené parallèlement à la perfusion de substances inotropes, a amélioré le tableau clinique et hémodynamique.

L'idéal semble être le remplissage vasculaire associé à l'administration de produits inotropes sous contrôle des paramètres hémodynamiques, ce qui permet de constater une amélioration des mesures hémodynamiques, de prévenir une surcharge liquidienne, de régler l'administration des agents pharmacologiques inotropes, de façon à élever l'index systolique sans créer une défaillance myocardique par surcharge.

III - SUBSTANCES VASO ACTIVES -

1/ - L'HYDERGINE* (1 observation)

Nous avons utilisé une seule fois des dérivés de l'ergot de seigle sous forme d'HYDERGINE* en association avec l'OUABAIN* (Obs 8). Nous avons substitué cette association à l'ISOPRENALINE qui avait entraîné outre une amélioration de l'IC une tachycardie néfaste supérieure à 150 battements/ minute avec extra systoles ventriculaires. Ce changement de thérapeutique a permis de conserver un IC dans les valeurs normales avec des résistances périphériques qui sont restées inférieures à 1000 dynes. sec.cm⁵.

2/ - Les alpha lytiques (6 observations)

Nous avons administré le plus souvent de la PHENTOLAMINE (REGITINE* comme alpha lytique au cours des traitements n° 1 - 2 - 9 - 14 - 15 - 17 jamais employée seule et toujours associée soit à un remplissage vasculaire, soit à l'ISOPRENALINE.

Dans tous les cas il s'agissait de lever une vasoconstriction périphérique intense de façon à améliorer la perfusion tissulaire. Dans tous les cas la

vasoconstriction a été améliorée en une dizaine de minutes avec une recoloration des extrémités, de la face, augmentation de la température locale. Dans trois cas l'amélioration de la perfusion tissulaire s'est traduite par une reprise de diurèse (Obs 1 - 14 - 15). Dans un cas l'action de la PHENTOLAMINE est venue compléter l'action de l'ISOPRENALINE (Obs 14).

Après l'administration d'ISOPRENALINE, il n'existait plus de vasoconstriction périphérique visible cliniquement, mais la malade restait anurique.

Nous avons donc, après essai de diurétiques puissants, associé une perfusion de PHENTOLAMINE. La reprise de diurèse a été constatée, la PVC s'est abaissée tandis que la TA s'est maintenue à des valeurs normales. On peut ainsi estimer que la PHENTOLAMINE a mis fin à une vasoconstriction viscérale que ne faisait pas suspecter l'aspect des extrémités.

IV - LES CORTICOIDES -

Utilisés très fréquemment les corticostéroïdes ont trouvé leur emploi grâce aux propriétés qui leur ont été attribuées :

- une action alpha lytique (LILLEHEI),
- une action inotrope et chronotrope positive. HARDAWAY a constaté que des doses de 50 mg/kg ont non seulement une action adrénolytique mais également un effet cardiotonique dans les chocs chirurgicaux,
- une diminution de la perméabilité capillaire (SELYE 1950 et GOODMAN et GILMAN 1970),
- une action anti toxique limitant l'action des endotoxines (WEIL 1964 - LILLEHEI 1963),
- une protection de l'intégrité cellulaire et dès lors une moindre production de substances protéolytiques (WEISSMANN),
- une réduction de la consommation du glucose (SCHUMER).

Ainsi, HARDAWAY (1970) faisant appel à une expérience qui se poursuit à grande échelle depuis plusieurs années au VIETNAM sur de grands choqués de toute nature conclut que pour obtenir une vasodilatation associée à un effet cardiotonique, il faut injecter des doses intraveineuses massives de 4 à 8 g d'hydrocortisone à action immédiate. (HARDAWAY R.M. - Clinical Management Of shock Charles C. Thomas Springfield - Illinois - USA - 1970).

De même, pour LILLEHEI le traitement corticoïde du choc septique doit être effectué précocement pour une bonne prévention du choc endotoxinique et que les doses doivent atteindre des taux importants pour obtenir les effets escomptés.

Dans notre étude les corticoïdes n'ont jamais été utilisés seuls et seulement à des doses de 500 mg à 1 g d'hémisuccinate d'hydrocortisone, ce qui apparaît très insuf-

fisant et explique leur échec si on se réfère à HARDAWAY d'autant que dans un cas (Obs 1) l'administration de 2 g 5 d'hydrocortisone semble avoir amélioré les conditions hémodynamiques faisant passer l'index cardiaque de 2,5 à 3,8 l/mn/m², les résistances périphériques baissant de 300 unités sans grandes variations par ailleurs des autres paramètres. L'action inotrope a ensuite été renforcée par du LANOTOSIDE C puis l'ISOPRENALINE, la vasoconstriction étant levée par la PHENTOLAMINE parallèlement à un remplissage vasculaire prudent sous contrôle de pression veineuse.

Peut-être doit-on faire des doses beaucoup plus fortes telles que celles préconisées par HARDAWAY. C'est là une voie de recherche intéressante.

CONCLUSION -

De cette étude hémodynamique ressortent quelques éléments qui doivent orienter vers un schéma thérapeutique un peu différent de celui des autres chocs.

- 1/ - La mesure des paramètres hémodynamiques assure la connaissance plus parfaite d'un état clinique, permet d'en suivre l'évolution et d'adapter la thérapeutique aux modifications de ces paramètres.
- 2/ - Dans toutes nos observations est apparue une défaillance cardiaque vraie ou relative bien objectivée par les mesures hémodynamiques en particulier l'étude des points de compétence myocardique. Cette insuffisance cardiaque parfois latente a été révélée par une charge vasculaire ou une thérapeutique vasoconstrictrice intempestive.
- 3/ - Aussi, du point de vue thérapeutique, quatre données essentielles sont à proposer :
 - a) - d'une part, le remplissage vasculaire sera fait très prudemment toujours sous contrôle de la pression veineuse centrale dans la veine cave supérieure, ou mieux par un cathéter flottant dans l'artère pulmonaire et si possible la mesure du débit cardiaque ;
 - b) - d'autre part l'administration de façon simultanée de substances pharmacologiques à action inotrope positive puissante, mais entraînant le moins possible de tachycardie ou d'hyperexcitabilité.

Il nous a semblé alors que l'association ISOPRENALINE - GLUCAGON donnait des résultats favorables et en tout cas meilleurs que s'ils étaient employés séparément. L'administration dans 250 cc de Glucosé isotonique à 10 % d'un mélange de 0,6 mg d'ISUPREL * et de 10 mg de GLUCAGON à doses filées par une pompe à débit constant a permis d'obtenir de bons résultats. La vitesse de perfusion étant en moyenne de 5 cc en 5 minutes, puis de 15 cc pendant 20 minutes avec la possibilité d'une adaptation en fonction des variations des paramètres hémodynamiques.

- c) - de plus, l'appoint d'autres substances n'est pas négligeable en particulier la PHENTOLAMINE qui peut lever une vasoconstriction.
- d) - Enfin, l'alcalinisation du milieu est pratiquement toujours nécessaire, tandis que le traitement antibiotique sera mis en oeuvre après hémocultures répétées et avec des antibiotiques à large spectre, apportés massivement.

4/ - Problème de l'intervention chirurgicale :

Cinq fois l'indication opératoire a été posée (Obs 4 - 7 - 8 - 10 - 19) dans ces circonstances variées :

Obs n° 4 : Intervention après amélioration du choc, mais rechute après l'opération ;

Obs n° 8 : Hystérectomie qui permet l'amélioration de l'état de choc

Obs n° 10 : Intervention après amélioration des paramètres hémodynamiques

Obs n° 19 : laparatomie exploratrice, le choc étant traité médicalement

Obs n° 7 : L'intervention a été pratiquée sur un abdomen suspect; il s'agissait en fait d'un iléus paralytique et l'intervention a certainement aggravé l'état de choc, ce qui incite à faire porter l'indication opératoire avec des arguments formels ou fortement engageants.

En pratique, il semblerait souhaitable de faire pratiquer une intervention la moins agressive possible sur le plan opératoire et anesthésique, choc opératoire, dissémination bactérienne d'une part, lorsqu'existent des signes précis et d'autre part après un minimum d'amélioration de l'état cardiovasculaire et sous couvert d'antibiothérapie, l'exérèse du foyer infectant peut alors permettre un traitement plus efficace de l'état de choc.

XXXXXXXXXX

V - EVOLUTION ET PRONOSTIC -

Nous distinguons dans les évolutions :

- les patients où le déchoquage fut réalisé, que celui-ci ait été définitif ou qu'il ait été transitoire ;
- les patients où il y a eu échec dans la tentative de déchoquage.

I - DECHOQUAGE AVEC GUERISON TOTALE -

Dans cinq cas les sujets ont évolué favorablement avec une guérison définitive après une unique tentative de déchoquage (Obs 5 - 6 - 8 - 14 - 18). Tous avaient des âges inférieurs à 35 ans et ne présentaient dans leurs antécédents aucun élément de pathologie associée, ce qui constituait un terrain évolutif relativement bon.

Quatre sur cinq de ces malades relevaient de septicémies du post abortum, alors qu'on ne trouve aucun sujet ayant fait un choc septique post chirurgical, bien que l'une des septicémies post abortum (Obs 8) ait nécessité une intervention pour perforation et gangrène utérine avec péritonite.

Le temps d'évolution entre le début du choc et la mise en oeuvre du traitement de déchoquage apparaît relativement court. On peut le chiffrer à une durée moyenne de 6 heures. La réactivité au traitement fut immédiate sous contrôle hémodynamique, quatre sur cinq subissant une amélioration notable en moins de 3 heures.

L'état hémodynamique initial n'apparaît pas à lui seul significatif quant au pronostic ; les valeurs des IC, des RPT sont dispersées, seule l'absence de reprise de diurèse est assez révélatrice du degré de gravité du choc. Ainsi chez ces cinq patients le débit urinaire fut conservé trois fois, dans les deux autres cas l'anurie dura 6 heures et fut levée de façon relativement aisée.

II - DECHOQUAGE MAIS DECES DU A L'AFFECTION CAUSALE -

Huit autres malades furent complètement déchoqués, présentant alors des valeurs hémodynamiques normales, une amélioration clinique manifeste, retrouvant ou gardant une diurèse à minima, deux d'entre eux étant cependant en insuffisance rénale jusqu'au stade terminal.

Il apparaît que du point de vue étiologique, l'âge, la pathologie associée, le stress chirurgical jouent un rôle non négligeable. En effet, âgés de 25 à 61 ans, quatre de nos patients présentaient une cirrhose hépatique, une insuffisance cardiaque

et trois d'entre eux avaient subi une intervention chirurgicale (2 abdominales, 1 orthopédique). Le délai entre l'installation du choc et le traitement est en moyenne de huit heures ce qui paraît être un facteur pronostic important.

La réactivité au traitement est en moyenne de 3 h. 30, ces malades ayant alors retrouvé des conditions hémodynamiques normales.

Tous ces sujets sont décédés dans un délai de 10 heures à 3 semaines, la cause de la mort étant l'évolution de l'affection causale, ou la survenue de complications inhérentes à leur état septicémique majeur et favorisée par l'âge avancé.

III - RECIDIVE PRECOCE DU CHOC -

Dans cette étude 3 malades ont été déchoqués mais une récurrence précoce de la défaillance cardio vasculaire est survenue dans un délai d'une à treize heures (Obs 1 - 3 - 4).

Deux patients avaient plus de 65 ans, l'un était cancéreux, l'autre soumis à un traitement corticoïde pour P.C.E. Au point de vue hémodynamique, leur index cardiaque était abaissé à 1,75 l/m²/mn. Pour deux d'entre eux la phase d'oligoanurie a persisté longtemps : 48 h. et 33 h. Il est également intéressant de noter le délai entre le début du choc et son traitement qui s'avère être augmenté par rapport aux sujets ayant été déchoqués, tandis que la réactivité à la thérapeutique est majorée.

IV - SUJETS NON DECHOQUES -

L'échec total fut constaté dans 3 cas chez des sujets de 44, 68 et 71 ans, un ayant une agranulocytose, un autre une insuffisance cardiaque antérieure (Obs 7 - 9 - 16). Pour deux d'entre eux le débit cardiaque était conservé (IC = 2,2 l/mn/m² et 2,7 l/mn/m²), le troisième étant très abaissé avec une IC = 1,2 l/mn/m².

Dans les trois cas la diurèse était perturbée de façon importante : anurie immédiate, persistante, ou phase d'oligurie pendant 72 heures prolongée d'une anurie de 20 heures conduisant au stade terminal.

Le délai entre l'installation du choc et son traitement fut dans tous les cas supérieur à 24 heures, la réactivité au traitement étant diminuée de façon importante.

Les décès sont survenus en moins de 24 heures.

V - PRONOSTIC -

En fonction de ces évolutions, on est amené à considérer que :

- 1 - les conditions étiologiques jouent un rôle non négligeable : le jeune âge conditionne certainement l'efficacité du traitement, de même que l'absence de pathologie affectant l'état général.

- 2 - le facteur temps est un paramètre important : d'une part dans la rapidité de mise en route du traitement anti choc, d'autre part dans la précocité de la réaction à la thérapeutique appliquée.
- 3 - Les paramètres hémodynamiques ne font pas le pronostic lointain mais ils permettent de mener à bien un traitement efficace, de savoir à un moment donné quelle est la situation hémodynamique du sujet et d'intervenir de façon opportune.
- 4 - Une oligurie de courte durée, ou une anurie transitoire sont généralement de bon pronostic.
- 5 - Les problèmes de l'équilibre acido basique, des modifications de la coagulation sont également à prendre en considération et nécessitent la mise en oeuvre d'un traitement adéquat de façon précoce.

XXXXXXXXXX

VI - CONCLUSIONS -

Cette étude porte sur 19 malades hospitalisés dans l'Unité de Réanimation du Service d'Urgence Médicale de l'Hôpital Edouard Herriot (Professeur Agrégé J. MOTIN), pour état de choc septique grave survenant dans un contexte médical ou chirurgical ou au cours du post-abortum.

Après un rappel des données expérimentales et des conceptions physio-pathologiques actuelles, sont rapportés les circonstances étiologiques, les signes cliniques et biologiques observés chez ces 19 sujets.

Un bilan hémodynamique systématiquement pratiqué et comportant la mesure par cathétérisme des pressions intra-vasculaires et intra-cavitaires, la détermination du débit cardiaque par la méthode de dilution des colorants, constitue la principale originalité de ce travail.

Ces mesures ont objectivé une incompetence myocardique caractéristique, qu'elle soit absolue avec débit cardiaque effondré, ou relative avec débit normal ou même augmenté. Des profils hémodynamiques sont alors groupés pour tenter d'ébaucher un pronostic et surtout d'orienter la thérapeutique qui doit faire appel au remplissage vasculaire éventuellement, mais toujours à des substances capables d'augmenter la performance myocardique qui constitue la principale cause de la décompensation du choc toxi-infectieux.

~~XXXXXXXXXX~~

Le Président de la Thèse,

J. FRANCILLON

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Alexis-Carrel,

Professeur C. GIROD

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 2 Octobre 1972

Le Premier Vice-Président de l'Université
Président du Comité de Coordination Médicale,

R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALHO A., MOTSAY G.J. and R.C. LILLEHEI
Lungs in haemorrhagic and endotoxin shock.
Annales Chirurgiae Gynaecologiae Fenniae 60 :
202-206, 1971.
- 2 - ALTEMEIER W.A., COLE M.D.
Septic Shock
Ann. Surg., 143, 5, 600-607, 1956.
- 3 - ALTEMEIER W.A., TODD J.C., INGE W.W.
Gram negative septicemia : a growing threat.
Ann. Surg., 165 : 341, 1967.
- 4 - AMSTUTZ Ph.
Choc endotoxinique et troubles de la coagulation.
Problèmes de Réanimation (4ème série) Nancy 1966
p 553, SPEI Ed., PARIS.
- 5 - AMSTUTZ Ph., GILBERT C., SZEKELY A.M.
Coagulopathie du choc.
Journées de réanimation médicale, 1968, ARNETTE Ed
PARIS.
- 6 - ASSAN R., PIGNARD P., ROSSELIN G., TCHOBROUTSKY G.
Le glucagon, données physiologiques récentes.
Pathologie-Biologie, vol. 16, n° 21-22, 1968.
- 7 - ASSAN R., DEROT M.
Le glucagon en réanimation.
Journées de réanimation médico chirurgicale de
Nancy - 1972.
- 8 - BASTIN R., FROTTIER J., PECHERE J.C.
Les maladies infectieuses en 1967.
Rev. du Prat. Tome XVII n° 18 2541-2565.
- 9 - BERK J.L., HAGEN J.F., DUNN J.M.
Role of beta adrenergic blockade in the treatment
of septic shock.
Surg. Gynec. Obst. 130 : 1025-1034, 1970.
- 10 - BERK J.L., HAGEN J.F., MALY G., KOO R.
The treatment of shock with beta adrenergic
blockade.
Arch. Surg. - Vol. 104, 46-51, Janv. 1972.
- 11 - BICKEL G.
Le rôle du glucagon en thérapeutique cardio-
vasculaire.
Med. et Hyg., Genève, 910, 453-455, 1970.

- 12 - BLAIN Ch., ANDERSON T.O., PIETRAS R.J., GUNNAR R.M.
Immediate hemodynamic effects of gram negative
vs gram positive bacteremia in man.
Arch. Intern. Med., 126 : 260, 1970.
- 13 - BLAIR E., HENNING G., HORNICK R., COWLEY R.A.
Hypothermia in bacteremia shock.
Arch. Surg., 89, 619-629, 1964.
- 14 - BLAIR E., WISE A., MAC KAY A.G.
Gram negative bacteremic shock. Mechanisms and
managment.
J.A.M.A., 207-331, 1969.
- 15 - BOISE
The differential diagnosis of shock hemorrhage,
and sepsis.
Tr. Am. A Obst. and Gynec., 9 : 433-438, 1897.
- 16 - BORDEN G.W., HALL
Fatal transfusion reactions from massive bacte-
rial contamination of blood.
New. Eng. J. Med. 245 : 760, 1951.
- 17 - BOURDAIS A., MATHIEU H., MATHE D., GILLY R., JOLY R.
~~Les septiciémies et bactériémies à colibacilles~~
en réanimation. A propos de 20 Observations.
LYON Med., 225, 9, 815-829, 1971.
- 18 - BRYANT E., HOOD F., HOOD E., KOENIG G.
Factors affecting mortality of gram negative
Rod Bacteremia.
Arch. Int. Med. vol. 127, 120-128, Janv. 1971.
- 19 - BUCKBERG G., COHN J., DARLING Ch.
Escherichia coli bacteremic shock in conscious
baboons.
Ann. Surg. 173 : 122, 1971.
- 20 - CANN M., STEVENSON T., FIALLOS E., THAL A.
Depressed cardiac performance in sepsis.
Surg. Gynec., Obstetrics, vol. 134, May 1972.
- 21 - CARBON C.
Les infections à pyocyaniques.
Conc. Med., 91-7, 1289-1296, 1969.
- 22 - CARBON C., POCIDALO J.J.
Le choc endotoxinique expérimental.
La Rev. du Prat., Tome XIX, n°22, 3127-3135,
1er Sept. 1969.
- 23 - CAREY J.S., BROWN R.S., MOHR P.A., MONSON D.O., SEE TAO YAO
and SHOEMAKER W.C.
Cardiovascular fonction in shock ; reponses to
volume loading and isoproterenol infusion.
Circulation, 35, 2, 327-338, 1967.
- 24 - CAVANAGH D., MAC LOED M.W.
Septic shock in obstetric and gynecologic.
J.A.M.A. 199, 4, 176, 1967.

- 25 - CAVANAGH D., RAO P., SUTTON D., HAGAT B., BACH MANN F.
Pathophysiology of endotoxin shock in the primate.
Am. J. Obst. Gyn. 108, 5, 705-722, 1970.
- 26 - CAVANAGH D.
Endotoxin shock in the subhuman primate. Hemodynamic and biochemical changes.
Arch. Surg. (Chicago), 99, 107, 12 Juillet 1969.
- 27 - CAVANAGH D., RAO P., SUTTON C.
Pathophysiology of endotoxin shock in the primate.
Am. J. Obst. Gyn., 108, 5, 705-722, 1970.
- 28 - CHRISTY J.H.
Pathophysiology of gram negative shock.
Amer. Heart, 81 : 694, 1971.
- 29 - CHRISTY J.H.
Treatment of gram negative shock.
Am. J. Med., 50 : 77-78, 1971.
- 30 - CLARENCE S., THOMAS
Viable gram negative organisms.
Surg. Gyn. Obst., 753-760, April 1969.
- 31 - COHN J.D., et Coll.
Hemodynamic analysis of high cardiac output shock syndromes.
Surg. Forum 18, 20-22, 1967.
- 32 - COHN J.D. et Coll.
Arteriovenous shunting in high cardiac output shock syndromes.
Surg. Gyn. Obst., 127, 282-288, August 1968.
- 33 - CORRIGAN J.J., JORDAN C.M., HAP
Heparintherapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. Effect on mortalities and on correction of hemostatic defects.
New. Eng. J. Med., 283, 778-782, Oct. 1970.
- 34 - DEDICHEN H. et Coll.
Hemodynamics of endotoxin shock in the dog.
Arch. Surg. (Chicago), 95, 1013-6, Dec. 1967.
- 35 - DEL GUERCIO L.R., et Coll.
Pulmonary and systemic arteriovenous shunting in chemical septic shock in :
Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine - Washington 1966.
- 36 - DENIS F., BORNHAUSER, MARCHETTI F., AUDURIER
Septicemies - Le catheter comme porte d'entrée
Cahiers de Med., 13-1, 27-34, 1972.
- 37 - DIETZMANN R.H. et Coll.
Mechanisms in the production of shock.
Surgery 62, 645-654, Oct. 1967.

- 38 - DIETZMANN R.H. et Coll.
Peripheral resistance changes during shock in man.
Angiology 19, 268-276, May 1968.
- 39 - DIETZMANN R.H. et Coll.
High Output, low resistance gram negative septic shock in man.
Angiology, 20, 691-700, Dec. 1969.
- 40 - DUCHESNE G., HERMANN B.
Les hormones corticoïdes en réanimation.
Journées de Réanimation médico-chirurgicale de Nancy, 1972.
- 41 - DUFF J.H.
The hemodynamics of septic shock in man and in dog.
Surg., 58, 174-184, 1965.
- 42 - DUFF J.H., GROVES A.C., MAC LEAN A.P.H., LAPOINTE R., MAC LEAN L.D.
Defective oxygen consumption in septic shock.
Surg. Gyn. Obst., 128 : 1051, 1969.
- 43 - EBERT R.V., ABERNATHY R.S.
Septic shock.
Fed. Proc., 20, 179, 1961.
- 44 - ELIAHOU H.E., BATA A.
The diagnosis of acute renal failure.
Nephron, 2, 287-295, 1965.
- 45 - ENRICO J.F., HADORN R., POLI S., PERRET Cl.
Intérêt de l'exploration hémodynamique au cours du choc septique.
Journées de réanimation de Claude Bernard 1971, 123-148, Ed. ARNETTE PARIS.
- 46 - ERLANGER J., GESELL R., GASSER H.S., ELIOTT B.C.
An experimental study of surgical shock.
Preliminary report J.A.M.A., 69, 20, 1917.
- 47 - EVANS, SMULYAN, EICH
Role of peripheral resistance in the control of cardiac output.
The american Journal of cardiology Vol. 20, 216-221, August 1967.
- 48 - FABIANI G.
Les infections à Serratia.
Le concours, Med., 92-12 (2659-2664), 1970.
- 49 - FAVAREL, GARRIGUES J.C.
Collapsus et états de choc. Problèmes de surveillance et de réanimation.
Le Concours, Med., 94-3, 335-341, 1972.
- 50 - FAVRE-BULLE S.
Les problèmes infectieux dans l'insuffisance rénale aiguë.
Thèse LYON, n° 266, 1970.

- 51 - GILBERT C., AMSTUTZ Ph., SZEKELY A.M., POCIDALC J.J.
Anomalies de l'hémostase au cours du choc infectieux chez l'homme.
Rev. Franç. et Clin. Biol., 14, N° 5, 1969.
- 52 - GIROUD M.
Les contaminations en réanimation.
Chaire d'hygiène militaire, cahier d'hygiène et d'ergonomie, Fasc. 1, Ecole d'application du SSA, Val-de-Grâce, 1968.
- 53 - GOODYER AWN.
Left ventricular function and tissu hypoxia in reversible hemorrhagic and endotoxin shock.
Ann. J. Physiol., 212 : 444, 1967.
- 54 - GOULON M., RAPIN M., BAROIS A., LE GALL J.R.
Les septicémies à bacilles gram négatif (Salmonelloses et shigelloses exclues). Données étiologiques, cliniques et thérapeutiques.
Rev. du Prat., 19, 1985-2005, 1969.
- 55 - GOULON M., NOUAILHAT F., GAJDOS Ph., DIAMANT BERGER F.
Evolution des opinions sur la définition et la physiopathologie de l'état de choc.
Rev. du Prat., Tome XIX, n° 22, 3107-3115, Sept. 1969.
- 56 - GUENTER C.A., FIORICA V., HINSHAW L.B.
Cardiorespiratory and metabolic reponses to live E. COLI and endotoxin in the monkey.
J. Appl. Physiol., 26 : 780, 1969.
- 57 - GUNNAR R.M., LOEB H.S., PIETRAS R.J., TOBIN J.R.
Hemodynamic differences between gram positive and gram negative bacteremia shock.
Circulation, Suppl. 11, 35-36, 1967.
- 58 - HAIAT R. et CHICHE P.
Le glucagon en cardiologie.
Coeur et Med. Int., 9, 95-102, Janv. 1970.
- 59 - HAND BOOK
Section 2, Circulation 1965 - WS Hamilton, Ed. WASHINGTON.
- 60 - HARDAWAY R.M. et Coll.
Endotoxin Shock. A manifestation of intravascular coagulation.
Ann. Surg., 154, 791, 1961.
- 61 - HARDAWAY R.M.
Clotting mechanism in endotoxin shock.
Arch. Int. Med., 112, 775, 1963.
- 62 - HARDAWAY R.M., HUSNI E.A., GREWER E.F., NOYES H.E., BURNS J.W.
Endotoxin shock. A manifestation of introvascular coagulation.
Am. Surg., 154, 791, 1961.

- 63 - HARDAWAY R.M.
Clinical Management of shock
Charles C. THOMAS, Springfield, ILLINOIS , 1970.
- 64 - HARON M., IANOFF M.
Alterations in lysosomes during shock, effects
of preconditionning and protective drugs.
Int. Anesth. Clin., 2, 2, 251, 1964.
- 65 - HARRISON L.H.
Effects of E. COLI bacteremic shock on pulmonary
hemodynamic and capillary permeability.
Surg. Forum, 20, 22-25, 1969.
- 66 - HAYASAKA H., HOWARD J.M.
Septic shock. Experimental and clinical studies.
vol. I, Springfield 111, Ed. THOMAS, 1964.
- 67 - HERMRECK A.S., THAL A.P.
Mechanisms for the high circulatory requirements
in sepsis and septic shock.
Ann. Surg., 159 : 677, 1969.
- 68 - HERNE N., LE GALL F., TIBERNON G., CURCIER H., VERON L.
Septicémies et bactériémies à Moraxella.
Bulletin de la Société Médico Chirurgicale des
Hôpitaux et Formations sanitaires des Armées
343-360, 1969.
- 69 - HINSHAW L.B., SPINK W.W., VICK J.A., MALLET E., FINSTAD J.
Effect of endotoxin in Kidney function and renal
hemodynamic in the dog.
Amer. J. Physiol., 144, 201, 1961.
- 70 - HINSHAW L.B., BLAKE C.M., EMERSON
Biochemical and Pathologic altérations in :
endotoxin shock. In shock and hypotension.
Grune et Strattow, Inc., 431-446, 1965.
- 71 - HINSHAW L.B., SALOMON L.A., HOLMES D.D., GREENFIELD L.J.
Comparaison of canine responses to escherichia
coli organisms and endotoxin.
Surg. Gynec. Obst., 127 : 981, 1968.
- 72 - HINSHAW L.B.
Comparative effects of endotoxin on canine and
primate intestine.
J. Surg. Res., 8 : 535, 1968.
- 73 - HOPKINS R.W.
Septic shock : hemodynamic of inflammation.
Arch. Surg. 101, 298-307, Août 1970.
- 74 - JACOBSON E.D.
A physiologic approach to shock.
New. Eng. J. Med. 278, 834-839, 2 Apr. 1968.
- 75 - JAMES H., CHRISTY M.D.
Treatment of gram negative shock.
The American Journal of Medicine, Vol. 50,
69-68, January 1971.

- 76 - JAMES P.M. Jr
The evaluation and therapeutic management of refractory shock in man.
Milit. Med. 132, 419-425, Jun 1967.
- 77 - JENNINGS P.B. et Coll.
Hemodynamic, biochemical and coagulation alterations in endotoxin shock : modification by induced tolerance in the dog.
Ann. Surg. 167, 204-14, Fev. 1968.
- 78 - JOLY H.R., WEIL M.H.
Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock.
Circulation, 39, 131-138, 1969.
- 79 - KAPLAN M.
Renal factors in shock.
J. Louisiana Med. Soc., 119, 13-16, Janv. 1967.
- 80 - KIRCHNER
Shock and central venous pressure.
München, Med. Wschr, 109-1846-1850, 8 Sept. 1967.
- 81 - KLASTERSKY J.
Antibiothérapie des infections graves en milieu hospitalier.
Presse Med., 79, n° 41, Oct. 1971.
- 82 - KLASTERSKY J.
Les septicémies causées par les bacilles à gram négatif.
Nouvelle Presse Med., 1, n° 3, Janvier 1972.
- 83 - KNISELY M.H., COWLEY R.A., HAWTHORNE I., GARRIS D.
Separation of shock types. Experimental and clinical separation of hypovolemic and septic shock.
Angiology, 21 : 728, 1970.
- 84 - KUIDA H., HINSHAW L.B., GILBERT R.P., VISSCHER M.B.
Effect of gram negative endotoxin on pulmonary circulation.
Amer. J. Physiol., 192-335, 1958.
- 85 - KUIDA H., GILBERT P., HINSHAW L.B., BRUNSON J.G., VISSCHER M.B.
Species differences in effect of gram negative endotoxin on circulation.
Am. J. Physiol., 200 : 1197, 1961.
- 86 - KWAAN H.M., WEIL M.H.
Differences in the mechanisms of shock caused by bacterial infections.
Surg. Gynec. Obst., 128 : 37, 1969.
- 87 - LABADIE P.
L'équilibre lactate-pyruvate. La notion "d'excès lactate".
Rev. du Prat., Tome XXII n° 8, 1393-1407, Mars 1972

- 88 - LABORIT H.
Réaction organique à l'agression du choc.
Vol. 1, 262, PARIS, 1956 MASSON & CIE, Ed.
- 89 - LABORIT H.
Structures métaboliques, activité fonctionnelle
et pharmacologie.
Agressologie 3, 407, Congrès d'Evian, 1967.
- 90 - LABORIT H.
From prophylaxis to therapy of so called irrever-
sible shock.
Presse Med. 74, 2079-2083, 1er Oct. 1966.
- 91 - LABORIT H., BARON C., WEBER B.
Essai de mise en évidence expérimentale du rôle des
lysosomes dans l'évolution du choc hémorragique
irréversible.
Agressol. VIII, 1, 23, 1967.
- 92 - LADET M.
Syndrome malin au cours des toxi-infections.
Thèse, PARIS, 1937, LEGRAND Ed.
- 93 - LAENNEC
R.T.H., Traité de l'auscultation médiate, 138,
PARIS, J.S. CHAUDE, 1831.
- 94 - LARCAN A., CALAMAI M., HEULLY M.C., RENNIE G.
Les insuffisances rénales aiguës post opératoires.
Statistiques portant sur 260 cas.
Jour. de Réan. Médico chirurgicale, NANCY, 1972.
- 95 - LASCH H.G.
Zur Pathophysiologie und Klinik des Sanarelli
Shwartzman Phänomens.
Thromb. Diath. Haemorrh, Suppl. 14, 63, 1964.
- 96 - LASCH H.G., KRECKE H.J., BOHLE A.
Physiopathologie du phénomène de Sanarelli Shwart-
zmann.
Med. Hyg., 1099, 1963.
- 97 - LECRON L.
La corticothérapie en anesthésie réanimation.
Ars Medici, 6, 1971.
- 98 - LEFER A.M., MARTIN J.
Origin of myocardial depressant factor in shock
Am. J. Physiol., 218 : 1423, 1970.
- 99 - LEMAIRE A., CLOAREC M., VACHON
Le collapsus cardiovasculaire au cours des septi-
cémies à colibacilles.
Gaz. des Hôp., n° spécial 897, Juin 1966.
- 100 - LERNER B., HINSHAW
Escherichia coli organisms and endotoxin.
- 101 - LILLEHEI R.C., DIETZMAN R.H., MOVAS S., BLOCK J.H.
Treatment of septic shock.
Mod. Treat 4 : 321, 1967.

- 102 - LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K., BLOCH J.H., MANAY W.G.
The nature of irreversible shock. Experimental
and clinical observations.
Ann. Surg., 160, 682, 1964.
- 103 - LILLEHEI R.C. et Coll.
The visceral circulation in shock.
Gastroenterology 52, 468-471, Feb. 1967.
- 104 - LILLEHEI R.C., LONGERBEAM J.K., BLOCH J.H.
Physiology and therapy of bacteriemic shock.
Amer. J. cardiol., 599, 612, 1963.
- 105 - LILLEHEI R.C., MAC LEAN L.D.
Physiological approach to successful treatment
of endotoxin shock in the experimental animal.
Arch. Surg. , 78, 464, 1959.
- 106 - LILLEHEI R.C., MAC LEAN L.D.
The intestinal factor in irreversible endotoxin
shock.
Ann. Surg. 148 : 513, 1958.
- 107 - LOEB H.S., CRUZ A., TENG C.Y., BOSWELL J., PIETRAS R.J.
TOBIN J.R., GUNNAR R.M.
Haemodynamic studies in shock associated with
infection.
Brit Heart J., 29, 6, 883-894, 1967.
- 108 - LONGERBEAM J.K., LILLEHEI R.C., SCOTT W.R., ROSENBERG J.C.
Visceral factors in shock.
J. Amer. Med. Ass, 181, 878, 1962.
- 109 - MAC HENAY M.C., MARTIN W.J.
Bacteremic shock due to gram negative enteric
bacilli.
Staff. Meet. Mayo Clinic, 37 : 162, 1962.
- 110 - MAC KAY D.G., SHAPIRO S.S.
Alterations in blood coagulation system induced
by bacterial endotoxin, I in vivo (generalized
Shwartzman reaction).
J. Exp. Med., 107, 353, 1958.
- 111 - MAC KAY D.G., SHAPIRO S.S., SHANBERGE J.N.
Alterations in blood coagulation system induced
by bacterial endotoxin, II in vitro.
J. Exp. Med., 107, 369, 1958.
- 112 - MAC KAY D.G., MARGARETTEN W., CSAVOSSY
An electron microscope study of endotoxin shock in
rhesus monkeys.
Surg. Gynec. and Obst. 125, 825, 1967.
- 113 - MAC LEAN L.D. et Coll.
Hemodynamic and metabolic abnormalities in septic
shock.
Postgrad Med. 48, 114-22, Sept. 1970.

- 114 - MAC LEAN C.D., MULLIGAN W.G., MAC LEAN A.Ph., DUFF J.H.
Patterns septic shock in man.
Ann. Surg. 166, 4, 543, Oct. 1967.
- 115 - MAC LEAN L.D., DUFF J.H., SCOTT H.M., PERETZ D.I.
Treatment of shock in man based on hemodynamic diagnosis.
Surg. Gynec. Obst. 120 : 1-16, 1965.
- 116 - MAC LEAN L.D., MULLIGAN W.G., MAC LEAN A.Ph., DUFF J.H.
Patterns of septic shock in man with hemodynamic diagnosis.
Surg. Gynec. Obst., 120, 1-16, 1965.
- 117 - MAHON W.A., MORC J.E., KLEIN S.W.
Cardiovascular effects of intravenous glucagon in man (abstr.)
Circulation 38, Suppl. VI, 132, 1968.
- 118 - MARTIN W.J.
Bacteremia and bacteremic shock in surgical patients
Surg. Clin. North. Ann. 49 : 1053, 1969.
- 119 - MIGNON F., LEVY R., COULBOIS J.
Septicémies à protéus avec dilatation unilatérale des voies urinaires.
Le Concours Medical, 92, 12, 2659-2664, 1971.
- 120 - MOINE M., PATRELLE J.C.
Le choc toxique infectieux et ses complications.
Problèmes étiopathogéniques et thérapeutiques.
Ann. Anesth. Franc XIII, 2, 1972.
- 121 - MOTIN J., PEROT E.
Le choc.
Cah. Med. Lyonnais, vol. 44, 15, 1619-1627, 1968.
- 122 - MOTSAY G.J. et Coll.
Hemodynamic alterations and results of treatment in patients with gram negative septic shock.
Surg. 67, 577, 83, Avril 1970.
- 123 - NIES A.S., FORSYTH R.P., WILLIAMS H.E., MELMON K.L.
Contribution of kinins to endotoxic shock in unanesthetized rhesus monkeys.
Circ. Res., 22 , 155, 1968.
- 124 - NIESERT W., SCHNEIDER J., MIKLAW H.
Septischer shock and generalisierte Schwartzman Reaktion in der Schwangerschaft.
Geburtsch u Frauenheilk, 24, 962, 1964.
- 125 - NOWOTNY
Relation of chemical structure to pathologic activity of endotoxins in : shock and hypotension.
Pathogenesis et Treatment.
GRUNE et STRATTON, New-York, 1965.
- 126 - PASSELECQ J.
Le traitement du choc en première instance.
Thérapeutique, 45, 4, 432-434, 1965.

- 127 - PASSELECO J.
Indications et mode d'emploi des médications
vaso actives dans le choc.
Rev. du Prat., Tome XVII, n° 27, 3801-3819,
Oct. 1967.
- 128 - PELISSIER M.
Choc bactériémique.
Cah. Med. Lyonnais, Vol. 46, n° 24, Juin 1970.
- 129 - POCIDALO J.J., LISSAC J.
Physiopathologie du collapsus au cours du
choc endotoxinique.
Rev. du Prat., 10, 2673, 1960.
- 130 - POCIDALO J.J.
Les conséquences viscérales du choc.
Rev. du Prat., Tome XIX, n° 22, 3137-3142, 1969.
- 131 - POCIDALO J.J.
Choc expérimental et choc clinique.
Réan. et choc. Revue des grandeurs physiologiques
en réanimation, 1968, Lib. ARNETTE 14 - 15.
- 132 - POMERANTZ M.
Experimental shock lung model.
J. Trauma 8, 782-787, Sept. 1968.
- 133 - PROHASKA J.V.
Hemodynamic changes in reponse to staphylococcal
and enterotoxin.
Bull. Soc. Int. Chir., 25, 727-736, 1966.
- 134 - RAPIN M., POCIDALO J.J., LISSAC J.
Le collapsus circulatoire au cours des septicémies.
- 135 - REILLY J., RIVALLIER, COMPACNO N.A., LAPLANER, DUBUIT H.
Sur la pathogénie de la dothiéntérie.
Ann. Med., 37, n° 2, 182, 1935.
- 136 - ROBERT M. et HUMAIR L.
Effet cardiotonique du glucagon ; étude clinique
et indications thérapeutiques.
Schweiz, Med., Wschr. 100, 1345-1352, 1970.
- 137 - ROBERT F., WILSON
Central venous pressure and blood volume. Deter-
minations in clinical shock.
Surg. Gyn. Obst., 631-636, April 1971.
- 138 - ROMNEY S.L.
Hemodynamic evaluation of patients with puerperal
sepsis an shock.
Amer. J. Obst. Gynec., 105, 797-807, Nov. 1969.
- 139 - ROSENBERG J.C., RUSCH B.F.
Lethal endotoxin shock. Oxygen deficit, lactic
acid levels and other metabolic changes.
J.A.M.A., 196, 767, 1966.

- 140 - ROSOFF L., WEIL M.H.; BRADLEY E.C., BERNE C.J.
Hemodynamic and metabolic changes associated with bacterial peritonitis.
Amer. J. Surg., 114 : 180, 1967.
- 141 - ROUCHER F.
L'antibiothérapie est-elle vraiment nécessaire dans la protection contre les complications septiques post opératoires.
Presse. Med., 76, 377, 1968.
- 142 - ROUDY G., MARTINEAUD J.P.
Volumes sanguins et fonction circulatoire. Le volume sanguin circulant : valeur, variations et organisation fonctionnelle.
Rev. Med., n° 1, 3-21, 1970.
- 143 - ROUDY G., MARTINEAUD J.P.
Volumes sanguins et fonction circulatoire. Les volumes sanguins au cours des réactions circulatoires et mécanismes de mise en jeu.
Rev. Med., n° 4, 117 - 190, 1970.
- 144 - ROUZAU M., PICARD G.R., BIMAR J., DUBOULOZ G., GUERINEL G.
Septicémies post opératoires.
Marseille Chirurgical, 21, 693-700, 1969.
- 145 - RUMEAU M., SALVADOR M., LESBRE J.P., FAUVEL J.M., MERIEL P.
Effet cardiotonique du glucagon dans la défaillance cardiaque aiguë.
Rev. de Med. de TOULOUSE, n° 4, 335, 1970.
- 146 - SHOEMAKER W.C., BROWN R.S.
Use of sequential physiologie measurements for evaluation and therapy of uncomplicated septic shock.
Surg. Gyn. Obst., 131, 245, 1970.
- 147 - SHOEMAKER W.C., BROWN R.S.
The dilemma of vasopressors and vasodilators in the therapy of shock.
Surg. Gyn. Obst., 132 : 51, 1971.
- 148 - SIEGEL J.H., GREENSPAN M., DELGUERCIO R.M.
Abnormal vascular tone, defective oxygen transport and myocardial failure in human septic shock.
Ann. Surg. 165 : 504, 1967.
- 149 - SIEGEL H., FABIAN M.
Therapeutic advantages of an inotropic vasodilator in endotoxin shock.
J.A.M.A., Vol. 200, n° 8, 696-704, May 1967.
- 150 - SIEGEL J.H.
Guides to the management of the patient in shock.
Arch. Surg. CHICAGO, 97, 480-494, Sept. 1968.
- 151 - SIMMONS D.H., NICOLOFF, GUZE C.G.
Hyperventilation and respiratory alcalosis as signs of gram negative bacteriemia.
J.A.M.A., 174, 2196, 1960.

- 152 - SIMMONS R.L.
The role of the central nervous system in septic shock. II Hemodynamic respiratory und metabolic effects of introcisternal and intra-ventricular endotoxin.
Ann. Surg., 167, 158-67, 1968.
- 153 - SPINK W.W.
Endotoxin shock.
Ann. Intern Med., 57, 538, 1963.
- 154 - SPINK W.W.
The pathogenesis and management of shock due to infection.
Arch. Intern. Med., 106, 433, 1960.
- 155 - SPINK W.W.
Pathogenesis and therapy of shock due to infection in experimental and clinical studies.
An international symposium BERLIN Springer Verlag, 1962.
- 156 - SPINK W.W.
The dilemma of bacterial shock with special reference to endotoxin shock.
Proc. Roy. Coll. Phycns of Edinburg, n° 9, 1965.
- 157 - SNELL J.D., RAMSEY L.H.
Pulmonary edema a result of endotoxemia.
Am. J. Physiol. 217 : 170, 1969.
- 158 - SUGIYAMA H.
Endotoxin like reponses induced by staphylococcal enterotoxin.
Journal of investigation diseases, vol. 116, 162-170, April 1966.
- 159 - SUKUMALCHANTRA Y., RUBIN S., ALPERN H.
Peripheral resistance in shock with acute myocardial infarction.
Circulation, 38, 4, VI 192, 1968.
- 160 - SWAN K.G.
Hemodynamics of endotoxin shock in the conscious animal.
Surg. Gyn. Obst. 125-1041-6 Nov. 1967.
- 161 - SZEKELY A.M., AMSTUTZ Ph.
Coagulation intra vasculaire et choc toxi infectieux
Arch. Ana. Path., 16, 1968.
- 162 - THAL A.P.
On the definition and classification of shock.
Progr. Cardio. Dis. 9, 527-557, May 1967.
- 163 - THOMAS L., ZWEIFACH B.W.
Hyperactivity to adrenalin as a possible mechanism in endotoxin shock.
J. Clin. Invest. 35, 739, 1956.

- 164 - THOMAS C.S., MELLY A., KOENIG, BROCKMANN
Viable gram negative organisms.
Surg. Gyn. Obst., April 1969.
- 165 - TRINKLE J.K.
Shock current concepts of etiology, pathophysiology and therapy.
J. Kentucky Med. Ass. 66, 169-173, Feb. 1968.
- 166 - UDHOJI V.N., WEIL M.H.
Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with bacteremia. Observations on 16 patients.
Ann. Intern. Med. 62, 1966, 1965.
- 167 - UDHOJI V.N., WEIL M.H., SAMBHI M.P., ROSOFF L.
Hemodynamic studies on clinical shock associated with infection.
Amer. J. Med. 34 : 461, 1963.
- 168 - VACHON F.
Contribution à l'étude clinique et thérapeutique des défaillances circulatoires aiguës et des insuffisances rénales observées au décours de l'avortement sans signes d'hémolyse aiguë et sans hémorragies importantes.
Thèse 1965.
- 169 - VACHON F., BAZIN E.
Conception actuelle du traitement du choc infectieux
Réanimation et choc. Lib. ARNETTE, 203-204, 1968.
- 170 - VACHON F.
Le choc infectieux.
Pathologie infectieuses en réanimation médicale.
Les Cahiers Baillères, 77, 1972.
- 171 - VAUGHN D.L., PETERSON E.
Pathophysiology of endotoxin shock in primates an the effect of various therapeutic agents.
Obst. et Gyn., 34 : 271, 1969.
- 172 - VEITH F.J.
Pulmonary microcirculatory reponse to shock, transfusion, and pump oxygenator procedures : a unified mechanism underlying pulmonary damage.
Surg. 64, 95-108, Jul. 1968.
- 173 - VERGOZ D.
Les coagulations de consommation : définition et limites d'application d'un concept notamment dans le domaine des états de choc.
Presse Med., 79, 10, 431, 1971.
- 174 - VEYSSIER P.
Aspect actuel des septicémies à bacilles gram négatif de l'adulte.
G.M. de France, Tome 79, n° 6, 1972.

- 175 - VIC DUPONT V., COULAUD J.P., CARBON C.
Le choc au cours des infections.
Réanimation et choc, 121-145, 125, 1968.
- 176 - VIC DUPONT, VACHON F., BAZIN C., DIAMANT-BERGER et VEYSSIER P.
Le choc infectieux staphylococcique.
Ann. Med. Int., 121, 645-652, 1970.
- 177 - VICK J.A.
Endotoxin shock in the primate : treatment with phenoxybeuzamine.
J. Clin. Invest. 43 : 279, 1964.
- 178 - WHISBERN B.A.
Bacteremia due to gram negative bacilli other than Solmonella. A clinical and Therapeutic study.
Arch. Int. Med. 88, 467, 1951.
- 179 - WAISBERN B.A.
Gram negative shock and endotoxin shock.
Amer. J. Med., 36, 81, 1964.
- 180 - WAREMBOURG H., YODAS Y., BERTRAND M.E., KETELERS DY, VERMEERSCH M.
Action du glucagon sur l'hémodynamique cardiaque, la circulation coronarienne et le métabolisme du myocarde chez l'homme.
Arch. Mal. du Coeur, 62, n° 48, 1080-1095, 1969.
- 181 - WEIL M.H., MAC LEAN L.D., VISSCHER M.B., SPINK W.W.
Studies on the circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram negative micro-organisms.
J. Clin. Invest., 35 : 1191, 1956.
- 182 - WEIL M.H., SHUBIN H.
Shock associated with infection. Bacterial shock. In diagnosis and treatment of shock. Weil M.H. et Shubin H., Edit. WILLIAMS et WILKINS, Comp. Baltimore, 1967.
- 183 - WEIL M.H., SHUBIN H.
Isoproterenol for the treatment of circulatory shock.
Ann. Intern. Med. 70 , 638, 1969.
- 184 - WEIL M.H., SPINK W.W.
A comparaison of shock due to endotoxin with that due to anaphylactic shock.
J. Cab. Clin. Med., 50 : 501, 1957.
- 185 - WEST R.L., ELONITZ M.J., HARDAWAY R.M.
Blood coagulation factor activity in experimental endotoxemia.
Ann. Surg., 163, 567, 1966.

- 186 - WIGGERS C.J.
Physiology of shock. Newer methods for studying
the hemodynamics of shock.
Tje Common-wealth Found. Edit. New York., 147,
182, 1950.
- 187 - WILLIAMS J.F., CHILDRESS R.H., CHIP J.N., BORDER J.F.
Hemodynamic effects of glucagon in patients with
heart disease.
Circulation, 39, 38-47, Janv. 1969.
- 188 - WILLIAM C., SHOEMAKER
Sequential hemodynamic patterns in various caused
of shock.
Surg. Gyn. Obst., 411-423, March 1971.
- 189 - WILSON R.F., THAL A.P., KINDLING Ph., GRIFKA Th.,
ACKERMAN E.
Hemodynamic measurements in septic shock.
J.A.M.A., 191 : 127, 1965.
- 190 - WILSON H., HAMBURGER M.
Some observations on 132 patients with septic
shock.
Anesthesia and analgesia, vol. 46, 751, 1967.
- 191 - WILSON R.F., SARVER E.J.
Hemodynamic changes, treatment and prognosis in
clinical shock.
Arch. Surg. 102, 21-24, 1971.
- 192 - WYLER F., FORSYTH R.P., NIES A.S., NEUTZE J.M., MELMON KL
Endotoxin induced regional circulatory changes in
the unanesthetized monkeys.
Circ. Resp. 24 : 777, 1969.

